

**В.В.Береговых, А.П.Мешковский**

# **НОРМИРОВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА**

**Обеспечение качества продукции**

**Москва  
2001 г.**

**В.В.Береговых, А.П.Мешковский**

**Нормирование фармацевтического производства  
Обеспечение качества продукции**

Издательство ЗАО «Информационно-издательское агентство «Ремедиум»

Издательская лицензия ЛР №071481 от 06.08.1997 г.

Сдано в набор 1.02.2000. Подписано в печать 15.01.2001 г.

Формат 60х90/16. Бумага офсетная №1. Гарнитура Newton. Печать офсетная.

Тираж 2000 экз.

ЗАО «Информационно-издательское агентство «Ремедиум».

Адрес: 101442, Москва, ул.Долгоруковская, 23а. Тел.(095) 978-21-68/39-46/46-73.

Отпечатано в типографии ЗАО «ДОССОМ»

Москва, ул. Б.Марьинская, 9

© ЗАО «Информационно-издательское  
агентство «Ремедиум»

# СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	5
Вступительная статья.....	6
Об авторах.....	8
Книга I Общие принципы обеспечения качества лекарственных средств.....	11
Книга II Экспертиза проекта фармацевтического производства.....	93
Книга III. Международные и национальные стандарты в отношении фармацевтического производства.....	151
Справочные материалы.....	511

# Предисловие

Никогда прежде не менялось столь значительно законодательство в сфере производства и сбыта лекарственных средств, как в конце 90-х годов. Это обусловлено адаптацией фармпроизводства к рыночным условиям: изменились подходы к рекламе лекарств, ценообразованию, взаимоотношению конкурентов, представлению российской продукции на мировом рынке и другим сторонам жизни фармпредприятия. Несоответствие нормативной базы требованиям времени постепенно преодолевается.

Требование времени - соответствовать международным стандартам. Постановлением Правительства в федеральной целевой программе «Развитие медицинской промышленности в 1998-2000 годах и на период до 2005 года» заложена гармонизация нормативно-правовой документации в области производства и реализации медицинской продукции с аналогичной документацией стран-членов Европейского союза и государств-участников СНГ.

В связи с этим планируется реформирование производства лекарственных средств, конечной целью которого является повышение безопасности и качества лекарственных средств. Одним из самых заметных шагов в этом направлении является внедрение норм GMP. Однако известно, что только 63% брака лекарственных средств обусловлено недостатками производства. Поэтому ясно, что только соблюдением норм фармпроизводства значительного эффекта добиться будет сложно. Наряду с нормами GMP и GSP в ближайшее время должны быть утверждены российские стандарты в области доклинических исследований, дистрибуции и розничной торговли лекарствами. Ни у кого не вызывает сомнения необходимость изменений в нормативном поле фармотрасли. Вопрос состоит лишь в том — в какой степени и в какой очередности должны они произойти.

Авторы книги сумели предельно четко показать механизмы, благодаря которым формируется цивилизованное производство и оборот лекарственных средств.

Полагаю, что эта книга поможет руководителям фармпроизводств наладить работу своих предприятий в соответствии с лучшими отечественными и зарубежными стандартами.

**Р.У.ХАБРИЕВ,**  
Руководитель Департамента  
государственного контроля качества,  
эффективности, безопасности  
лекарственных средств и медицинской техники

## Вступительная статья

В силу ряда причин фармацевтический сектор России вступил в рынок, не имея законодательства в сфере регулирования лекарственного обращения, четких правил доклинических испытаний, клинической оценки, обеспечения качества фармацевтических препаратов в процессе их производства и распределения. Немаловажной причиной такого положения был длительный период международной изоляции страны, недостаточное участие ее профильных организаций, предприятий и специалистов в разнообразных механизмах двустороннего и многостороннего сотрудничества с промышленно развитыми странами.

За последние годы сделано много для повышения методического уровня отечественной контрольно-разрешительной системы в сфере обращения медикаментов, ее сближения с практикой т.н. «цивилизованных государств».

Принят Федеральный закон «О лекарственных средствах», вводятся правила GMP и GCP, завершается разработка других нормативов в данной области, таких как правила GLP и GDP. Однако для их внедрения требуются не только значительные материальные затраты, но и изменение многих устоявшихся взглядов и представлений у работников фармацевтического сектора. К тому же и мировой опыт не стоит на месте, в связи с чем развитие и укрепление контрольно-разрешительной системы должно продолжаться энергичными темпами. Успешно решать эту задачу можно лишь при условии постоянного изучения прогрессивного зарубежного опыта.

Между тем в стране публикуется недостаточно современных справочных, методических и учебных материалов по проблеме государственного регулирования лекарственного рынка по параметрам эффективности, безвредности и качества продукции. В этом отношении Россию несколько опередила Украина: в 1998-99 гг. в Киеве выпущено два сборника материалов, отражающих опыт Европейского Союза в данной области.

Актуальность книги определяется принятыми в 1998-1999 гг. решениями Правительства Российской Федерации, Министерства здравоохранения России в отношении совершенствования системы лекарственного снабжения, перехода от контроля качества лекарственных средств к обеспечению их качества. Важным компонентом работы в этом направлении является гармонизация норм и правил регулирования в фармацевтическом секторе со странами Евросоюза и государствами-участниками СНГ.

Практика многих отечественных фармацевтических заводов и родственных предприятий некоторых других стран СНГ, в первую очередь

Украины, показала, что реконструкция производств с целью внедрения правил GMP требует огромных затрат. Наилучшим решением, следовательно, является строительство предприятий, изначально отвечающих всем требованиям GMP. С этой точки зрения значительный практический интерес представляет раздел книги, посвященный проектированию фармацевтических производств.

При оценке содержания книги немаловажным представляется тот факт, что она подготовлена высококвалифицированными специалистами. Один из которых является разработчиком российских государственных программ улучшения лекарственного обеспечения и развития медицинской промышленности, другой в течение 10 с лишним лет выполнял функции ответственного секретаря Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов, участвовал в десятках международных конференций и совещаний по проблеме обеспечения качества лекарственных средств.

Включенные в книгу переводы правил GMP ВОЗ, Евросоюза и Администрации по пищевым и лекарственным продуктам США подверглись тщательному профессиональному редактированию. Это позволило избежать ошибок, которые к сожалению встречаются в ранее опубликованных переводах документов и материалов по проблеме GMP.

Книга будет содействовать реализации Федеральной целевой программы «Развитие медицинской промышленности в 1998-2000 годах и на период до 2005 года», утвержденной Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 июня 1998 г. №650. Данная работа может служить полезным учебным пособием для работников индустрии медикаментов, специалистов, занятых в системе распределения лекарств, а также студентов и аспирантов фармацевтических институтов и факультетов.

**В.Л.БАГИРОВА,**  
доктор фармацевтических наук, Главный ученый секретарь  
Фармакопейного государственного комитета России,  
зав. кафедрой организации и экономики фармации  
Московской медицинской академии им.И.М.Сеченова

**М.А.ПАЛЬЦЕВ,**  
Академик РАН, Ректор Московской медицинской  
академии им.И.М.Сеченова

# Об авторах

## БЕРЕГОВЫХ Валерий Васильевич

Член-корреспондент Российской академии медицинских наук, автор более 150 научных трудов, имеет 30 авторских свидетельств и патентов. Окончил Московский институт тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова в 1968 г. С 1986 г. — доктор технических наук, с 1987 г. — профессор. Уже более 30 лет работает в сфере обращения лекарственных средств. При его активном участии разработаны технологии получения витаминов А, С, Е, ферментных препаратов лечебного и диагностического характера, других продуктов медицинского, пищевого и технического назначения; проведены теоретические и прикладные исследования в области молекулярной биологии и промышленной биотехнологии.

Последние 10 лет, работая в Аппарате Правительства Российской Федерации, активно участвовал в подготовке большого числа федеральных законов, указов и распоряжений Президента Российской Федерации, постановлений и распоряжений Правительства Российской Федерации, федеральных целевых программ, утвержденных Правительством России.

В данной монографии нашли отражение результаты многолетнего труда, связанного с нормативным и правовым регулированием в сфере обращения лекарственных средств.

## МЕШКОВСКИЙ Андрей Петрович

Провизор, окончил Московский фармацевтический институт в 1958 г. С 1995 г. член экспертно-консультативного совета ВОЗ по проблеме “Международная фармакопея и фармацевтические препараты”.

Опыт работы: в организации производства и распределения фармацевтических препаратов, включая вопросы инспектирования - 11 лет; в Секретариате ВОЗ по проблеме “Обеспечение качества лекарств” - 17 лет; в организации международных медицинских связей - 9 лет; в редакции фармацевтического журнала - 5 лет.

За время работы в Секретариате ВОЗ принимал участие в разработке первого варианта правил GMP ВОЗ (1967); отвечал за подготовку действующего варианта правил GMP ВОЗ и дополнений к ним (1989-97), а также за подготовку и публикацию III, IV и V томов Международной фармакопеи 3-го издания. Участвовал в учебных проверках соблюдения

правил GMP в ряде развивающихся стран. Отвечал за подготовку и проведение шести заседаний Комитета экспертов ВОЗ по проблеме “Международная фармакопея и фармацевтические препараты”, участвовал в подготовке и проведении совещаний в Секретариате ВОЗ и семинаров в России, Беларуси, Кыргызстане, Болгарии и др. странах.

В качестве представителя ВОЗ участвовал в 10 сессиях Европейской фармакопейной комиссии, в ряде заседаний рабочей группы по качеству лекарств Европейского сообщества и совещаний Конвенции по фармацевтическим инспекциям. Делегат Первого международного симпозиума по GMP (1971), Первой конференции ICH (1991), восьми конгрессов FIP. Выступал с докладами на международных и национальных конференциях в России (Первый конгресс “Человек и лекарство”), Украине (V съезд фармацевтов), Италии, Франции, Великобритании, Канаде и др. странах.

В 1995 г. привлекался Комитетом Госдумы по охране здоровья к работе над проектом Федерального закона “О лекарственных средствах”.

Автор первых публикаций в СССР/РФ по проблемам: GMP (1970), перечень важнейших лекарств (1990): комплексное обеспечение качества лекарств (1993, в соавторстве), национальная лекарственная политика (1995). Всего опубликовано около 40 работ в отечественных и зарубежных фармацевтических журналах.



**Книга I.**  
**Общие принципы**  
**обеспечения качества**  
**лекарственных средств**

# **Роль международных стандартов в государственном регулировании лекарственного рынка**

## **Глава 1. Правила GMP – обзор и анализ**

Общие соображения

Из истории GMP

О внедрении правил GMP в отечественное производство лекарств

Официальные руководства по GMP

Сопоставление важнейших правил по GMP

Дополнения к основному тексту правил GMP

Комментарии к некоторым разделам зарубежных GMP

Правила GMP для вспомогательных средств

Связь между правилами GMP и другими элементами системы обеспечения качества фармацевтической продукции

## **Глава 2. Правила GCP и GLP; их идеологическое единство с правилами GMP**

Правила надлежащей клинической практики (GCP)

Правила лабораторной практики (GLP)

Связь правил GMP, GCP и GLP

## **Глава 3. Правила оптовой и розничной торговли медикаментами**

Правила оптовой торговли медикаментами;

надлежащая практика распределения лекарств (GDP)

Правила розничной торговли медикаментами;

надлежащая фармацевтическая практика (GPP)

## **Глава 4. Стандарты ИСО серии 9000**

## **Глава 5. Регистрация лекарственных средств и лицензирование предприятий по их производству: требования к обеспечению качества в процессе производства**

Регистрация фармацевтических продуктов

Лицензирование предприятий по производству лекарственных средств

## **Глава 6. Международные организации, занимающиеся проблемой обеспечения качества медикаментов**

Механизмы международного сотрудничества в данной области

Всемирная организация здравоохранения

Конвенция по фармацевтическим инспекциям

Европейский союз

Совет Европы

Международная конференция по согласованию требований к регистрации лекарственных препаратов для человека

Международная организация по стандартизации

# **Роль международных стандартов в государственном регулировании лекарственного рынка**

В большинстве стран лекарственный рынок более других регулируется государством. Причина в том, что лекарственные средства, как известно любому провизору и как неоднократно отмечалось в материалах ВОЗ, существенным образом отличаются от других товаров. Напомним важнейшие из этих отличий:

- Потребитель не сам принимает решение о покупке лекарства (по крайней мере в отношении наиболее важных в терапевтическом или профилактическом отношениях рецептурных препаратов).

- Ни врач, принимающий такое решение, ни сам потребитель, не могут оценить качество в широком смысле слова, т.е. потребительские свойства предлагаемых к продаже лекарств. Вместе с тем дефекты качества могут резко снизить терапевтическую (профилактическую) ценность препаратов и даже угрожать здоровью и самой жизни потребителя.

- Врач, принимающий решение о покупке лекарства, не оплачивает его.

- При повышении цен на лекарственном рынке спрос снижается слабо.

Как известно, всесторонняя оценка терапевтической или профилактической ценности лекарственных средств, т.е. их эффективности и относительной безопасности (безвредности), проводится в отношении новых препаратов до начала их полномасштабного коммерческого производства (по межотраслевой терминологии - на головных образцах или прототипах). Приемлемость же серийной продукции проверяется по показателям качества, т.е. по косвенным, техническим (товароведческим) характеристикам, изложенным в фармакопейных или иных официальных стандартах. В отношении других потребительских товаров проверка приемлемости серийной продукции связана, хотя бы частично, с прямым определением потребительских свойств.

Приобретая лекарство, потребитель чаще всего не может защитить себя от потенциально опасного для здоровья и жизни товара, если таковой ему будет предложен. Он практически лишен возможности выбрать из имеющихся в продаже аналогичных товаров оптимальный для себя вариант по соотношению качество/цена. Во многих случаях он также не может и воздержаться от покупки, если не находит подходящий по этому показателю товар.

Как правило, к лекарствам неприменимы современные способы разрешения конфликтов, возникающих в результате выработки и реали-

зации дефектной продукции, например гарантийное обслуживание. Обнаружив в процессе потребления в купленном лекарстве дефект, потребитель не может “отремонтировать” его или (за редкими исключениями) поменять на другой, бездефектный. Практически исключена возможность официальной реализации по “сниженным ценам” субстандартных лекарств, препаратов с истекшим или истекающим сроком годности.

Поскольку основной вид контроля качества лекарств - разрушающий, крайне редко используется сортировка на основе 100% проверки сомнительных по качеству серий (партий) с удалением бракованных единиц продукции. По этой причине не только потребитель, но и производитель заинтересованы в том, чтобы исключить или хотя бы свести к минимуму вероятность изготовления некачественных лекарств.

В общегосударственном масштабе использование малоэффективных или излишне дорогих лекарств ведет к неоправданным расходам органов здравоохранения и отдельных потребителей, снижает результаты терапии или профилактических мер, подрывает доверие общества к производителям, к работникам аптечной сети и в целом к системе здравоохранения.

Исходя из этих соображений во всех странах, имеющих дееспособные государственные органы здравоохранения, лекарственный рынок регулируется, прежде всего с целью обеспечить безопасность и эффективность обращающихся на нем препаратов, приемлемый уровень их качества. Наряду с этим во многих странах в той или иной степени регулируется номенклатура допускаемых в продажу медикаментов исходя из оценки их необходимости для здравоохранения. В ряде государств регулируются цены на медикаменты, а также уровень и формы со-оплаты, т.е. той части стоимости лекарств, которую оплачивает сам потребитель из своего кармана. В различной степени регулируются и другие стороны торговли медикаментами, в частности связанные с маркировкой, информацией и продвижением лекарств в продажу, порядком их отпуска, правилами оптовой и розничной торговли и т.п.

Несколько слов о терминологии \*. В современной структуре потребления лекарств львиная доля (по глобальным оценкам - порядка 95%) приходится на готовые (дозированные) формы промышленного производства. Исходя из этого при обсуждении механизмов регулирования лекарственного рынка удобно выделить данную категорию препаратов с помощью специфического термина “фармацевтические (или лекарственные) продукты”. В этом случае нет необходимости каждый раз уточнять, что речь не идет о лекарственных субстанциях, экстемпоральной рецептуре, готовых формах, изготовленных в аптеках мелкими сериями исключительно для розничной торговли и т.п.

---

\* См. дополнительный словарь используемых терминов.

Комплекс мер по обеспечению эффективности и безопасности фармацевтических продуктов, а также их соответствия официальным требованиям по показателям качества для краткости часто именуется “системой обеспечения качества”. На национальном уровне такая система включает фармацевтическое законодательство, порядок регистрации продуктов и лицензирования предприятий по производству, импорту, оптовой и розничной торговле, фармакопейную программу, лабораторную службу (независимые от производства контрольно-аналитические лаборатории, институты, центры), инспекторат, программу мониторинга неблагоприятных реакций лекарств. На уровне производственного предприятия интегрированного с научными исследованиями, центральным элементом системы обеспечения качества является GMP. К другим элементам этой системы относятся НИОКР - разработка прописи, технологии и спецификаций качества, масштабирование/валидация, оценка и выбор поставщиков. По аналогии с другими отраслями для обозначения этих элементов употребляется также термин “Управление качеством”. Специфические меры по обеспечению качества применяются и в сети распределения лекарств (см. ниже).

В последние десятилетия содержание понятия “Качество фармацевтических продуктов” расширилось. Если раньше оно сводилось, в основном, к соответствию фармакопейным или иным официальным стандартам, то в настоящее время под качеством фармацевтических продуктов понимают их соответствие всем условиям регистрации по прописи, условиям изготовления (технология, производственная площадка, кадры) и свойствам. Лишь в этом случае можно рассчитывать на то, что каждая дозированная форма - таблетка, ампула и т.п., вызовет предсказуемый терапевтический или профилактический эффект - именно такой, на который рассчитывал врач, или описанный в инструкции по применению.

В этой связи - несколько слов о роли фармакопейных стандартов для контроля качества готовой продукции. Длительное время с их использованием связывались завышенные ожидания. Многие считали, а некоторые продолжают считать и до настоящего времени, что соответствие фармакопейной статье в части подлинности, количественного содержания, отсутствия некоторых примесей и результатов отдельных фармацевтических и/или биологических испытаний гарантирует терапевтический эффект лекарственных препаратов.

Хотя такое предположение представляется логичным, оно оказалось не вполне “биологичным”. Как показал опыт, степень наших познаний о материи еще недостаточна для того, чтобы с помощью даже самой совершенной спецификации какого-либо продукта гарантировать все нюансы его биологического воздействия на организм человека. Сходно положение с контролем пищевых и некоторых других потребительских

товаров. Как известно, качество вина, кофе, сыра, духов и т.п. не может быть определено в полном объеме на основе только лабораторного анализа готовой продукции.

Очевидно, следует также остановиться на различиях между понятиями “Обеспечение качества”, которое лишь сравнительно недавно начало входить в обиход работников отечественного фармацевтического сектора, и более привычным “Контроль качества”. Конечный результат “Контроля качества” сводится к отделению плохой части продукции от хорошей. “Контроль качества” всегда обращен в прошлое. “Обеспечение качества”, полностью включая в себя понятие “Контроль качества” в виде одного, не самого главного компонента, нацелено на профилактику дефектов на основе комплексного подхода, и потому обращено в основном в будущее.

Согласно современным представлениям, необходимые потребительские свойства фармацевтических продуктов (качество, эффективность, безопасность) создаются в ходе их разработки и испытаний, с соблюдением правил GLP и GCP, фиксируются актом их регистрации, осуществляемой в соответствии с определенными правилами. В процессе серийного производства эти свойства поддерживаются посредством соблюдения правил GMP, а также государственного инспектирования и сохраняются в сети распределения благодаря следованию правилам GDP и GPP \*. На каждом этапе создания, изготовления и распределения лекарств принимаются специфические для этого этапа меры по недопущению ошибок и отклонений в работе, могущих отрицательно повлиять на

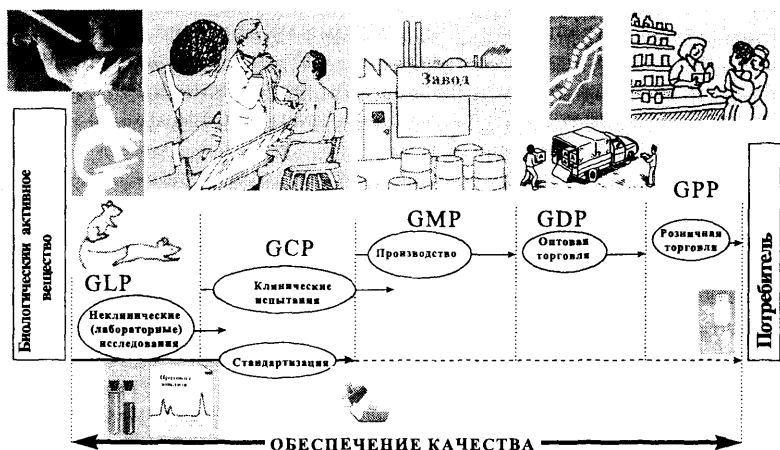


Рис. 1

\* В настоящее время активно ведется разработка правил GSP - правил Надлежащей практики хранения медикаментов.

качество (Рис. 1). Таким образом можно говорить о цепочке обеспечения качества, охватывающей весь жизненный цикл лекарственного продукта, сутью которой является непрерывность.

Если исторически фармакопеи были первым и в течение длительного периода времени - единственным или основным инструментом контроля качества лекарств, в настоящее время они вошли составной частью в комплексную систему обеспечения качества фармацевтической продукции. К другим элементам этой системы относятся лицензирование предприятий, регистрация препаратов, инспектирование, лабораторная служба и др. Для разработчиков новых препаратов фармакопеи являются методическими пособиями при разработке собственных спецификаций на фармацевтические субстанции, важнейшие вспомогательные вещества и дозированные формы; для регистрационных органов - это руководящий материал при оценке спецификаций, предлагаемых разработчиками новых препаратов; наконец - это единственный официальный стандарт качества лекарственных препаратов для контроля в сети распределения.

Каждому из важнейших аспектов пригодности к применению лекарственных препаратов соответствует кодекс профессиональной деятельности. Правила GMP обеспечивают соблюдение фармацевтических аспектов качества, правила GCP позволяют объективно оценить, прежде всего, эффективность, правила GLP содействуют достижению безопасности препаратов.

Как показывает опыт индустриальных стран, успехи фармацевтической промышленности в разработке и введении в практику новых эффективных препаратов и соответствующем расширении сбыта во многом связаны со строгим соблюдением требований, заложенных в эти кодексы. И напротив, препараты, разработанные и произведенные без соблюдения международно признанных правил, не могут быть зарегистрированы в странах, рынки которых наиболее перспективны для экспорта, а потому и не могут экспортироваться в эти страны.

# Глава 1.

## Правила GMP - обзор и анализ

### Общие соображения

В цепочке обеспечения качества из трех ведущих кодексов профессиональной деятельности наиболее универсальными являются правила GMP, поскольку они применимы ко всем препаратам, тогда как GLP и GCP касаются, в основном, только новых, оригинальных. В директиве ЕС 89/341/ЕЕС отмечается, что «качество лекарственных продуктов должно определяться соблюдением принципов GMP».

В соответствии с принятой в 1998 году Федеральной целевой программой “Развитие медицинской промышленности в 1998-2000 годах и на период до 2005 года”, утвержденной Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 июня 1998 г. № 650, на действующих предприятиях по производству лекарственных средств намечается внедрение требований GMP в целях существенного повышения качества и конкурентоспособности продукции, а также улучшения условий труда производственного персонала.

Для успешного внедрения требований GMP необходимо не только знание и соблюдение комплекса формальных правил, но, прежде всего, выработка у работников отрасли определенного образа мышления, специфического взгляда на фармацевтическое производство. В этой связи в понятии GMP можно выделить несколько компонентов:

- Официальные руководства.
- Приложения и официальные дополнения к ним.
- Методические материалы по отдельным разделам правил GMP, например в отношении валидации, роли и функций “специалиста, ответственного за качество”, о функционировании контрольно-аналитических лабораторий, о содержании лабораторных животных, об инспектировании предприятий отрасли, о порядке обеспечения качества лекарственных субстанций (Drug Master File) и т.п. Сюда же можно отнести стандарты ИСО серии 9000, документы по статистическому контролю качества и др.
- Информация о конкретном опыте отдельных производителей по реализации правил. Такой опыт может касаться, например, деталей планировки помещений, применяемых конструкционных и отделочных материалов, инженерных, технологических и организационных решений, структуры и функционирования службы обеспечения качества продукции, форм и методов подготовки и переподготовки кадров.
- Информационно-методические и учебные материалы по проблеме GMP, разъясняющие основные термины, понятия, принципы и тре-



бования, рассматривающие примеры реализации правил и характерные ошибки, содержащие рекомендации по внедрению и т.п.

Лишь в результате ознакомления со всеми этими компонентами может быть выработана система взглядов или концепция GMP, на основании которой работники отрасли смогут разработать систему качества для каждого конкретного предприятия.

Приступая к внедрению требований GMP, предприятию необходимо также учитывать свое отношение к экспорту продукции. В случае ориентации только на внутренний рынок достаточно соблюдения национальных правил GMP. Если же планируется экспортировать часть продукции - необходимо учитывать либо международно признанные документы, либо национальные требования стран - потенциальных импортеров. Принятый Правительством Российской Федерации курс на гармонизацию требований к лекарственным препаратам с общепризнанными на мировом уровне стандартами направлен на содействие экспорту отечественных фармацевтических продуктов. В этой связи работникам отечественного фармацевтического сектора можно рекомендовать чаще обращаться к документам ВОЗ, ЕС, PIC, FDA по проблеме обеспечения качества лекарственных препаратов в ходе подготовки нормативных документов различного уровня (стандартов предприятий, региональных и федеральных норм и требований).

Следует подчеркнуть, что для успешного внедрения правил GMP необходимы определенные предпосылки: наличие условий, лежащих за пределами предприятий. К ним, в частности, относятся: законодательство и практика контроля за его соблюдением, включая порядок инспектирования, определяющие реальную ответственность производителя за качество продукции, рыночная экономика, позволяющая модернизировать производство, не полагаясь на помощь государства, возможность ознакомления с мировым опытом. Поскольку современная трактовка правил GMP тесно связывает их с системой регистрации продуктов, успешное внедрение правил невозможно без модернизации регистрационной практики.

### **Из истории GMP**

Первые официальные требования GMP появились в США в 1963 году. Американские коллеги утверждают, что толчком к их разработке послужило выступление Президента США Джона Фицджеральда Кеннеди, который в 1962 г. заявил о необходимости иметь официальные правила, обязывающие производителей лекарств последовательно и надежно вырабатывать препараты надлежащего качества.

В 1967 г. по поручению 20-ой ВАЗ\* был подготовлен проект между-

---

\* См. Список сокращений

народных рекомендаций в этой области. Проект рассматривался на 21-ой сессии Ассамблеи и на заседании комитета экспертов и был опубликован в 1969 г. в серии технических докладов ВОЗ\*\*. Пересмотренный вариант был включен в дополнение к Международной фармакопее второго издания (1971 г.). В 1971 г. в Женеве, Швейцария, был проведен первый международный симпозиум на тему о внедрении рекомендаций ВОЗ в практику производства медикаментов.

В дальнейшем правила ВОЗ пересматривались в 1975 г. и, в последний раз, в 1992 году. В соответствии с резолюцией ВА3 22.50 (1969 г.) текст GMP стал неотъемлемой составной частью Системы ВОЗ сертификации (удостоверения) качества лекарств в международной торговле. В этой же резолюции всем государствам-членам Организации было предложено принять и применять правила GMP в качестве основы Системы сертификации. В дальнейшем это предложение неоднократно повторялось в других резолюциях Ассамблей.

В 70-х годах, в значительной степени благодаря усилиям ВОЗ, концепция GMP получила широкое признание во всем мире. Во второй половине 80-х годов был разработан ряд межгосударственных документов: для государств-членов Конвенции по фармацевтическим инспекциям, стран АСЕАН, ЕС, арабских стран. К настоящему времени практически во всех странах, производящих лекарственные препараты, приняты либо национальные требования GMP (по данным ВОЗ более, чем в 30 странах), либо один из международных документов.

Требования GMP признаны международными организациями, деятельность которых связана с производством или распределением медикаментов, например ЮНИДО, Мировым банком и др.

### **О внедрении правил GMP в отечественное производство лекарств**

Советские специалисты принимали самое активное участие в разработке первых рекомендаций ВОЗ относительно GMP (1967-69 гг.) на всех уровнях Организации: Ассамблея, Секретариат, комитет экспертов, неофициальные консультации. В СССР в пищевой промышленности к концу 60-х годов уже имелось множество санитарных правил и инструкций, по духу весьма близких правилам GMP. Тем не менее большинство руководителей Союзного Минздрава и Минмедпрома отнеслись отрицательно к концепции GMP. В 1974 г. лишь одним главком по производству ГЛС был принят руководящий технический материал рекомендательного характера (РТМ 64-7-81-74), содержащий элементы GMP.

В подготовке и согласовании этого документа активное участие при-

---

\*\* №418

нимала Госинспекция по качеству лекарственных средств и медтехники МЗ СССР. Однако в дальнейшем Минздрав устранился от этой проблемы, полагая, что она находится исключительно в ведении промышленности. Минмедпром же принял более развернутый документ (РД 64-125-91. „Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств») лишь в 1991 г., накануне своего расформирования.

В декабре 1991 г. Правительство России утвердило программу развития медицинской промышленности, предусмотрев внедрение международных стандартов. К сожалению, позиция Минздрава РФ в отношении ее реализации была недостаточной последовательной. Так, например, в ходе семинара ВОЗ для стран СНГ, посвященного главным образом проблемам GMP (Минск, апрель 1994 г.), российские делегаты неоднократно заявляли о своей незаинтересованности в представленных материалах.

На VI конференции АСИНКОМ (май 1996 г.) в Киеве, с участием представителей Украины, России и Беларуси, обсуждался вопрос о введении правил GMP в этих странах, в частности в форме принятия документа ЕС. Вслед за этим Управление медицинской промышленности Минздравмедпрома провело российско-американский семинар по GMP. К сожалению осенью того же года в ходе реорганизации министерства это Управление было ликвидировано.

В следующем (1997 г.) в Украине было подготовлено национальное руководство по GMP, составленное с учетом соответствующих документов ВОЗ и ЕС\*. В журнале АСИНКОМ сообщалось, что другие страны СНГ рассматривают вопрос о признании правил GMP.

В июне 1997 г. был выпущен доклад программы TACIS: «Проект развития фармацевтического сектора в рамках ЕС Тасис для России», выполненного по заказу Минэкономики РФ. В докладе отмечалось: «Обязательным условием получения государственной финансовой поддержки перечисленных проектов (речь идет о строительстве новых предприятий отрасли) является обязательное соблюдение производственных стандартов GMP». Авторы доклада рекомендовали разработку интегрированной фармацевтической стратегии, одним из 7 основных направлений которой является «внедрение стандартов GMP на российских фармацевтических предприятиях».

Необходимо также учитывать, что в середине 90-х годов началось внедрение правил GMP ВОЗ в вакцинно-сывороточное производство. Отдельные российские предприятия из числа функционирующих уже подтянули свое производство к уровню международных стандартов. В последние годы в России ведется строительство ряда предприятий отрас-

---

*\* Следует попутно отметить, что вступительная часть этих правил содержит сведения в отношении документов ВОЗ, ЕС, ИСО и др., могущие представить значительный интерес для многих российских специалистов.*

ли, в том числе с помощью иностранных инвестиций, большая часть которых спроектирована в соответствии с требованиями GMP.

Таким образом в 1997 г. создалась ситуация, в которой с одной стороны ближайшие соседи России - бывшие республики СССР, с другой - отдельные предприятия внутри страны уже признали или готовились признать и применять стандарты GMP. В ноябре 1997 г. было принято решение принять национальные правила GMP, а в следующем, 1998 г. утвержден соответствующий документ (ОСТ 42-510-98).

### **Официальные руководства по GMP**

Официальные руководства составляют юридическую и содержательную базу правил GMP и служат важным справочным материалом при проектировании, строительстве и реконструкции предприятий отрасли. Они используются в качестве основных требований при лицензировании и инспектировании этих предприятий, а также в качестве учебных и методических пособий для работников предприятий и государственных инспекторов. Эти правила являются также основой предложенной ВОЗ международной системы удостоверения (сертификации) качества экспортируемых лекарств.

В настоящее время наиболее известны следующие официальные руководства по GMP:

- правила Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1992 г. (с последующими дополнениями);
- правила Европейского экономического сообщества/Европейского союза (ЕС) 1989 - 93 гг. (с последующими дополнениями и изменениями);
- правила Конвенции по фармацевтической инспекции (PIC) 1991 г. (с последующими дополнениями);
- требования Администрации по пищевым и лекарственным продуктам США (FDA) 1978 г. (с последующими дополнениями и изменениями).

Как отмечено выше, в 1998 г. был утвержден отечественный документ "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)", ОСТ 42-510-98.

Существенным элементом официальных руководств является определение понятия GMP. Наиболее общепринятым следует считать определение ВОЗ:

**"GMP - часть [концепции] Обеспечения качества, гарантирующая последовательную выработку и контроль продуктов по стандартам качества, соответствующим их применению [по назначению] и требованиям регистрационного досье."** (Примерный перевод из Руководства по GMP ВОЗ, Серия технических докладов ВОЗ 823, 1992).

В США GMP определяется несколько иначе, как **"Совокупность**

помещений, систем, процедур и контроля, которая обеспечивает согласованный процесс производства продукции в соответствии со стандартами качества, надлежащими для планируемого использования продукции, и в соответствии с требованиями, содержащимися в разрешении на продажу". (Из материалов Российско-американского симпозиума по GMP, Москва, июнь 1996 г.).

Одно из последних определений GMP, отражающее как европейскую, так и американскую трактовки, содержится в материалах соглашения между ЕС и США о взаимном признании инспекционных отчетов:

**"GMP - часть [концепции] Обеспечения качества, гарантирующая последовательную выработку и контроль продуктов по стандартам качества. Для целей настоящего приложения [правила] GMP [следовательно] включают систему, в соответствии с которой производитель получает спецификации продукта и/или процесса из регистрационных материалов и обеспечивает изготовление продукта в соответствии с этими спецификациями".** (Отраслевое приложение к Рамочному соглашению между Евросоюзом и США о взаимном признании требований, 1999 г.).

Как видно из сопоставления всех трех определений, в центре понятия GMP стоит положение о том, что производство осуществляется по технологической и нормативной документации, заложенной в регистрационные материалы.

### **Сопоставление важнейших правил GMP**

По техническому уровню требования ВОЗ, ЕС и Конвенции соответствуют друг другу. На практике это означает, что в случае инспектирования одного предприятия по любому из этих трех руководств заключение о соответствии или не соответствии правилам GMP будет одинаковым, вне зависимости от избранного руководства. Вместе с тем между ними имеются различия, прежде всего - в структуре, т.е. в последовательности изложения материала.

В Европейском руководстве порядок разделов определяется технологической цепочкой: персонал - помещения - оборудование - документация - производство - контроль качества - самоинспектирование - рекламации - отзыв продукции и т.п. Руководство Конвенции следует той же схеме.

Структура документа ВОЗ иная, по мнению международных экспертов - более логичная. В первом разделе "Управление качеством в фармацевтической промышленности - идеология и основные элементы" изложена общая концепция обеспечения качества лекарств, а также описаны важнейшие подсистемы GMP, такие как санитарное состояние, валидация технологических процессов, самоинспектирование, необходимые условия для производства (кадры, помещения, оборудование, материалы, документация), учет рекламаций и жалоб, система отзыва продук-

ции. Эти подсистемы отличают два признака: они являются сферой совместной ответственности высшего руководства компании, производственного отдела и службы качества и должны быть созданы до начала производственного цикла.

Второй раздел “Надлежащая практика в производстве и контроле качества” содержит описание правил и приемов работы в сфере производства и контроля качества, следование которым гарантирует соблюдение общих принципов и требований, изложенных в первой части документа. Выполнение этих правил находится в раздельной компетенции производственного отдела и службы качества.

Между руководствами ВОЗ, ЕС и Конвенции имеются различия в некоторых терминах. Так, в документах ВОЗ и Конвенции используется термин, который можно перевести как “Уполномоченный специалист по качеству” (Authorized person). Этому соответствует термин “Квалифицированное лицо” (Qualified person) в руководстве ЕС, по мнению многих специалистов менее удачный. Кроме того, различия имеются в пакетах приложений и дополнений (см. ниже).

Национальное руководство США (FDA) существенно отличается от международных требований. Прежде всего этот документ носит характер обязательного стандарта, а не методических указаний\*. Он не имеет пакета дополнительных требований, в нем отсутствует положение относительно “Квалифицированного лица” или “Уполномоченного специалиста по качеству”. В структуре руководства отсутствует раздел о валидации производственных процессов или аналитических методик, хотя в тексте требования валидации отражены. Необходимо отметить, что при обследованиях предприятий американские инспекторы уделяют валидационной программе большое внимание. Американский документ содержит более жесткие требования относительно отдельных помещений для производства антибиотиков и т.п. Соответственно затраты на внедрение этих требований примерно на 10-15% выше затрат, необходимых для внедрения международных правил.

Имеются и другие, менее существенные отличия. Например, в соответствии с национальным законодательством американский документ предусматривает использование защитной упаковки (контроль первого вскрытия) для безрецептурных лекарств; имеются серьезные ограничения групповой печати этикеток, т.е. печати этикеток различного содержания на одном листе бумаги или иного носителя. При составлении серии расчет загрузочных данных требуется вести таким образом, чтобы обеспечить содержание активного ингредиента не ниже 100% от номинала.

---

*\* В США фармацевтические продукты, изготовленные с отступлениями от требований GMP, считаются некачественными, даже если они отвечают фармакопейным требованиям.*

Представляется интересным коснуться также правил GMP Китая, хотя они не относятся к числу широко известных за рубежом. КНР соседствует с Россией и является крупнейшей в мире страной по количеству населения. Внедрение правил GMP в этой стране началось значительно позже, чем в индустриальных государствах, что сближает ситуацию с российской.

Рассматриваемый здесь английский перевод правил GMP КНР является вариантом документа, утвержденным Государственной администрацией по лекарственным средствам Китая в 1998 г. (Приказ № 9) на основании Закона КНР об этой администрации. Документ вступил в силу с 1 августа 1999 г. В целом правила отражают дух и идеологию GMP. Вместе с тем при их сравнении с международно признанными правилами GMP обращают на себя внимание следующие основные отличия.

- Китайские правила значительно менее детализированы (по числу знаков текст в три раза меньше правил ВОЗ). Отсутствует изложение общих принципов обеспечения качества продукции в фармацевтическом производстве. Сокращена терминологическая часть: документ содержит около десятка терминов и определений против почти сорока в правилах ВОЗ.

- Отсутствует один из центральных элементов современных правил GMP: положение о роли и функциях специалиста, ответственного за качество продукции. В этом отношении китайский документ ближе к американским требованиям и к российскому ОСТу.

- Другое важное положение современных правил GMP - связь технологической и контрольной документации на производстве с регистрационными материалами - лишь обозначено, но не раскрыто. Здесь также и китайский документ ближе к американскому и российскому.

Можно также отметить ряд второстепенных отличий. В разделе, посвященном кадрам, имеются более жесткие требования к уровню подготовки руководящего персонала, в сравнении с другими аналогичными правилами. Руководители предприятия, ответственные за функции производства и контроля качества, должны иметь степень бакалавра медицинских, фармацевтических или родственных наук; возглавлять отделы производства и контроля качества могут лишь специалисты с высшим образованием аналогичного профиля. Для сравнения - в правилах ВОЗ перечислены лишь дисциплины, входящие в курс подготовки специалистов, но не образовательный уровень. Сравнение с требованиями ЕС по этому показателю затруднено, поскольку характер подготовки ключевых работников изложен не в самих правилах GMP, но в пакете законодательных положений Евросоюза \*.

Любопытная деталь - китайские правила предусматривают не толь-

---

\* Директива 75/319/ЕЕС

ко обучение специалистов всех уровней принципам GMP, но и сдачу ими экзаменов. Последнее обычно не упоминается в подобных документах.

В разделе о зданиях и производственных помещениях требования к изоляции пенициллинового производства более жесткие, нежели в других правилах: они распространяются на все антибиотики с б-лактамной структурой. В отличие от других правил отдельные здания требуются также для производства контрацептивов и препаратов традиционной китайской медицины.

В этом же разделе приведены отсутствующие в других аналогичных документах, но представляющиеся весьма практичными нормы для производственной зоны: освещение - 300 люкс, температура воздуха 18-26°C, относительная влажность 45-65%. Имеется весьма распространенное в практике инспектирования, учтенное в отечественном ОСТе, но не включенное в наиболее известные правила (ВОЗ, ЕС) положение о скруглении стыков стен между собой и с полом.

В разделе "Оборудование" предусмотрены не совсем обычные правила хранения воды для изготовления инъекционных растворов. В документе приведены на выбор три варианта режима: при температуре минимум 80°C (т.е. при повышенной температуре), либо при температуре максимум 4°C (иначе говоря с охлаждением), или же при температуре минимум 65°C (т.е. с подогревом) при условии постоянной циркуляции. Для сравнения - в европейских правилах рекомендуется хранить воду для инъекций при температуре не ниже 70°C с циркуляцией.

Раздел валидации сформулирован несколько более конкретно, с учетом ряда дополнительных рекомендаций PIC и ВОЗ в данной области. Вместе с тем в нем речь идет лишь о технологических процессах, и не упоминается о валидации аналитических методик, а также процессов очистки оборудования и санитарной обработки помещений.

В разделе о жалобах и рекламациях акцент сделан на регистрацию неблагоприятных эффектов отгруженных препаратов, а не на дефекты качества, как в других правилах GMP. Очевидно, в связи с этим отсутствует обычное в таких случаях требование учета возможности обнаружения аналогичных дефектов в других сериях того же препарата.

В отечественном документе ОСТ 42-510-98 "Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)" в целом учтены основные положения других руководств по GMP. Если сравнивать ОСТ с основным руководством по GMP в системе документации ВОЗ, ЕС и PIC, его требования приближены к международно признанным требованиям, однако, по мнению многих специалистов, полностью им не отвечают. Наиболее существенное отставание касается отсутствия указаний на связь между правилами GMP и регистрационной документацией, неиспользования концепции «Специалиста, ответственного за качество» (Authorized Person по терминологи-



гии ВОЗ), а также отсутствия приложений, отражающих специфические требования к различным видам препаратов, расширяющих или разъясняющих отдельные положения основного документа\*. С этой точки зрения российский ОСТ ближе к правилам США, нежели к международным документам: ВОЗ, ЕС и PIC.

Разделы ОСТа, касающиеся зданий, помещений, технологических и вспомогательных систем (освещение, вентиляция, стоки и т.п.) в ряде случаев содержат дополнительные детали и требования, не предусмотренные другими правилами GMP. Так, в соответствии с пунктом 4.2.1. «фармацевтическое предприятие должно располагаться вне пределов жилых зон и на достаточном расстоянии от производств, отрицательно влияющих на качество продукции». Вместе с тем несколько ослаблены требования к отделке внутренних поверхностей производственных помещений (в которых продукция может находиться в открытом виде): нет указаний на то, что такие поверхности должны быть свободны от трещин и незакрытых стыков или швов, например между облицовочными плитками, стеклянными блоками и т.п.

Раздел, посвященный валидации, значительно шире соответствующих разделов основного руководства по GMP ВОЗ и ЕС. Вместе с тем он уступает по детализации отдельным рекомендациям ВОЗ, PIC и другим нормативным и методическим документам по данной проблеме.

При сопоставлении различных национальных или региональных руководств по GMP необходимо учитывать, с одной стороны, связанные с ними нормативно-правовые акты, в первую очередь в отношении лицензирования производственных предприятий, с другой - практику обследования предприятий государственными инспекторами и используемые ими ведомственные инструкции. Например, несмотря на то, что текст американских правил GMP устарел в сравнении с европейским руководством, обследования, проводимые специалистами FDA, считаются более жесткими. Это объясняется накопленным в США огромным опытом инспектирования, высоким уровнем подготовки инспекторов и наличием документации, четко регламентирующей порядок обследований\*. Лишь совсем недавно удалось достичь соглашения между ЕС и США о взаимном признании эквивалентными отчетов об инспектировании предприятий отрасли на предмет проверки соответствия требованиям GMP (см. раздел о Евросоюзе).

---

\* В какой-то степени можно считать дополнением к ОСТу Санитарные правила СП 3.3.2.015-94, утвержденные Госкомсанэпиднадзором в 1994 г. (т.е. до основного текста), в период его существования в качестве самостоятельного ведомства: см список литературы.

За последнее десятилетие значительно расширилась область применения правил GMP. Первоначально считалось, что они распространяются лишь на изготовление готовых (дозированных) лекарственных форм. Позже пришло понимание того, что в производстве биологических препаратов эти правила должны действовать начиная с забора исходного биологического материала - бактериального, клеточного, тканевого и т.п.

Несмотря на существование специальных правил для производства фармацевтических субстанций, во многих промышленных странах до последнего времени такие предприятия не обследовались в связи с недостатком ресурсов инспекционных органов. В последние годы в рамках Евросоюза, по инициативе Германии, готовится пересмотр законодательства, в соответствии с которым соблюдение правил GMP будет обязательным для производителей субстанций, используемых в изготовлении дозированных форм для потребления на территории ЕС. Это положение будет распространяться и на предприятия, расположенные за пределами Союза. Поскольку в настоящее время большинство производителей фармацевтических субстанций в развивающихся странах функционируют лишь на принципе проверки качества готовой продукции, ожидается, что они будут вынуждены либо вводить правила GMP, либо переориентироваться на выпуск другой продукции.

Разработаны требования в отношении производства радиоактивных препаратов, мазей, кремов, жидкостей и аэрозолей, лекарственных средств из растительного сырья, вспомогательных веществ. Правила GMP все чаще применяются к выработке экспериментальных препаратов, предназначенных для клинических испытаний (Таблица 1).

### **Комментарии к некоторым разделам зарубежных правил GMP**

#### ***Роль специалиста, ответственного за качество продукции***

Положение о функциях и роли специалиста, ответственного за качество продукции, было введено в 70-х годах в Директивы\*, а затем и в текст GMP ЕС, в дальнейшем - в соответствующие документы Конвенции по фармацевтическим инспекциям и ВОЗ. Он основывается на опыте ряда стран Западной Европы, законодательство и практика которых предусматривает персональную ответственность одного или нескольких сотрудников предприятия по производству лекарств за соблюдение всех официальных требований и стандартов, относящихся к качеству продукции. За пределами Европы аналогичное положение имеется в японских нормативных документах.

---

\*Директива 75/319/ЕЕС, глава 22.

## Дополнения к руководствам по GMP

Приложение/дополнение	ВОЗ	ЕС	РТС
Производство стерильных препаратов	+	+	+
Производство активных ингредиентов (субстанций)	+		+
Производство биологических препаратов (медицинских)	+	+	+
Производство радиоактивных препаратов		+	+
Производство ветеринарных препаратов (кроме иммунных)		+	
Производство иммунных ветеринарных препаратов		+	
Производство медицинских газов		+	+
Производство препаратов растительного происхождения	+	+	+
Производство жидкостей, кремов и мазей		+	+
Производство аэрозолей для ингаляции		+	+
Производство препаратов для клинических исследований	+	+	+
Производство продукции из человеческой крови/плазмы		+	+
Компьютерные системы		+	+
Производство вспомогательных веществ	+		
Использование ионизирующего излучения в производстве лекарств		+	+
Валидация производственных процессов	+		+
Роль Специалиста, ответственного за качество	+	+	
Отбор проб исходных и упаковочных материалов	+	+	

В различных документах соответствующая должность именуется по-разному: уполномоченное лицо, ответственный фармацевт, квалифицированный специалист, фармацевт по безопасности [продукции]. Применительно к российским условиям такую должность можно условно назвать заместителем директора по качеству.

Правилами GMP ВОЗ (Глава “Кадры”, раздел “Ключевые должности”) предусмотрено наличие на предприятии по производству лекарств по крайней мере одного сотрудника, т.н. “Уполномоченного лица”, ос-

новной функцией которого является выпуск в продажу (или для бесплатного распределения) каждой серии готовой продукции. На практике это означает, что именно этот специалист обязан перед выпуском удостовериться в том, что изготовленная серия отвечает всем официальным требованиям и всем условиям регистрации. В этой связи можно еще раз напомнить, что за рубежом под качеством готового фармацевтического продукта понимается в первую очередь соответствие всем положениям регистрационного досье.

### *Роль и функции*

С точки зрения государственной системы обеспечения качества лекарств подпись “Уполномоченного лица” является обязательным условием для выпуска серии препарата с предприятия. Она не может быть заменена подписью, например, руководителя отдела качества, или всего предприятия. Исходя из этого “Уполномоченное лицо”, оставаясь сотрудником фирмы, является одновременно представителем государства на предприятии и несет персональную ответственность перед лицом закона за выпуск некачественной продукции, т.е. не отвечающей хотя бы по одному признаку всей сумме официальных требований к препарату в части его качества.

Наличие в штате предприятия специалиста, выполняющего обязанности “Уполномоченного лица”, является необходимым условием выдачи лицензии на право производства фармацевтических продуктов. Фамилия этого специалиста, также как фамилии руководителей отделов производственного и контроля (обеспечения) качества, должны быть указаны в лицензии. Держатель лицензии обязан незамедлительно информировать лицензионный орган или национальное агентство по нормативному контролю лекарств (или иную компетентную организацию в зависимости от особенностей национального законодательства и регуляторной системы) о произведенной замене на данной должности.

Национальный орган по нормативному контролю лекарств, выдавая лицензию на право производства, должен оценить и одобрить представленные фирмой сведения в отношении “Уполномоченного лица”, имея в виду его профессиональную подготовку и практический опыт работы.

Сотрудник, занимающий должность “Уполномоченного лица”, должен быть информирован обо всех изменениях на предприятии, могущих влиять на качество продукции. В случае обнаружения фактов или сторон деятельности предприятия, не соответствующих требованиям GMP, законодательным положениям или нормативным актам, “Уполномоченное лицо” обязано поставить об этом в известность высшее руководство компании.

### *Повседневные обязанности*

Прежде чем подписать распоряжение о выпуске с предприятия серии фармацевтического продукта, специалист, выполняющий функции “Уполномоченного лица”, обязан убедиться в том, что:

- Все требования регистрационного досье и производственной лицензии в отношении данного продукта выполнены.

- Правила GMP соблюдены.

- Основные производственные процессы и аналитические методы были валидированы.

- Все необходимые проверки, анализы и испытания были выполнены, условия производства и результаты автоматической регистрации параметров технологических процессов приняты во внимание.

- Плановые изменения в производстве или в контроле качества, если они имели место, учтены в рамках установленной системы информации об изменениях\*.

- Дополнительные анализы, испытания и проверки, необходимость которых может определяться изменениями условий производства, выполнены.

- Все необходимые производственные и контрольные документы оформлены и утверждены руководителями соответствующих подразделений и служб.

- Получено согласие руководителя отдела контроля качества на выпуск серии.

В соответствии со своими должностными обязанностями “Уполномоченное лицо” является главным контролером качества на предприятии. В его функции входит:

- осуществление общего надзора за работой отдела контроля качества (отдела технического контроля);

- участие в валидационной программе;

- участие в работе по внутреннему обследованию (самоинспекция);

- участие в обследованиях поставщиков сырья и материалов.

В тех случаях, когда на предприятии вводится или соблюдается система управления качеством, например в соответствии со стандартами ИСО серии 9000, на “Уполномоченном лице” лежит основная ответственность за эту работу.

### *Отличия нового порядка от традиционного*

На первый взгляд может представиться, что в должности “Уполномоченного лица” нет особой нужды, поскольку его функции в традици-

---

*\*Необходимо учитывать, что некоторые изменения условий производства и контроля должны быть заблаговременно согласованы с национальным органом нормативного контроля лекарств.*

онном варианте организации контрольной службы на предприятии выполняет руководитель отдела контроля качества. Однако более детальное сравнение двух систем - старой и новой - позволяет выявить ряд преимуществ последней.

В старом варианте имелось две возможности выпуска субстандартной серии за пределы завода. Во-первых, руководство предприятия могло само дать указание о выпуске, несмотря на отрицательное заключение службы качества. Во-вторых, что случалось чаще, руководство предприятия оказывало давление на начальника отдела качества с тем, чтобы последний выпустил серию, не полностью отвечающую стандарту.

При новом порядке то и другое сделать значительно труднее. По положению “Уполномоченное лицо” - высшая должность на предприятии в сфере качества. Именно на этом уровне принимаются окончательные решения о пригодности или непригодности серии, не подлежащие отмене высшим руководством фирмы. Фирма сама определяет административный уровень, на котором должны приниматься такие решения (обычно он находится между начальником отдела качества и директором). Однако после того, как такое решение принято и зафиксировано в производственной лицензии, любая другая подпись не может считаться действительной для выпуска серии в продажу.

Оказывать давление на сотрудника, занимающего подобную должность, малоперспективно, поскольку он защищен законодательством: фирма не имеет права его уволить, не поставив в известность соответствующий государственный орган. При несоблюдении этого условия под угрозу ставится сохранение лицензии на право производства. Такой порядок обеспечивает необходимую независимость данного специалиста от высшего руководства предприятия даже в случаях попыток оказания на него нажима в целях понудить к действиям, несовместимым с должностными обязанностями

В некоторых странах существует дополнительный механизм оказания поддержки специалистам, занимающим, или занимавшим, должность “Уполномоченного лица”. Речь идет о профессиональных ассоциациях, обществах, объединяющих таких специалистов. В случае неоправданного увольнения каждый специалист, занимавший должность “Уполномоченного лица”, может рассчитывать на моральную, юридическую или иные формы поддержки своих коллег в лице соответствующей ассоциации. Вместе с тем ассоциация может отказать в поддержке и морально осудить сотрудника, отступившего от профессиональных или этических норм в ходе исполнения соответствующих обязанностей. При этом как предприятие при приеме на работу, так и лицензионный орган при утверждении, консультируются с ассоциациями по персональным кандидатурам. Ассоциации также организуют курсы повышения квалификации для своих членов, издают методические материалы. Примером может служить Королевское фармацевтическое общество в Великобритании.

Через посредство обязанностей и функций “Уполномоченного лица” увязываются в единую систему правила GMP, порядок лицензирования производственных предприятий и процесс регистрации фармацевтических продуктов. Именно поэтому данный раздел правил GMP в странах ЕС считается одним из важнейших.

С точки зрения правил GMP положение о функции “Уполномоченного лица” является развитием одного из важнейших принципов - независимости службы контроля качества от производства. До Второй мировой войны и в послевоенные годы в типичной структуре фармацевтического предприятия за рубежом служба качества подчинялась производственному отделу. С наступлением эры GMP оба подразделения поставлены на один уровень и подчиняются высшему руководству фирмы (чаще всего - заместителю президента, курирующему научные исследования). Положение об “Уполномоченном лице” позволяет сделать следующий важный шаг - добиться относительной независимости службы качества и от руководства компании.

Для введения в отечественной индустрии лекарств положения об аналогичных функциях не требуется капитальных затрат; могут понадобиться лишь незначительные текущие расходы на дополнительную оплату труда соответствующих специалистов. Главное же - необходим пересмотр порядка лицензирования предприятий отрасли. В Федеральном “Законе о лекарственных средствах” сделан первый шаг в этом направлении - предусмотрено указание в лицензии фамилий специалистов, ответственных за производство и контроль качества.

### ***Спецификации производителей и фармакопейные стандарты***

Первоначально фармакопеи были единственным пособием по соблюдению и проверке качества лекарственных препаратов и их компонентов. После Второй мировой войны в Западной Европе и Северной Америке на первое место стали выдвигаться национальные системы регистрации новых лекарств, в рамках которых утверждались предложенные производителями спецификации качества.

Уже в этот период выявились основные преимущества таких спецификаций перед фармакопеями: первые появлялись раньше соответствующих фармакопейных статей, они могли пересматриваться быстрее, практически по мере необходимости; в них часто использовались более точные и/или надежные методы анализа. Очевидно, эти преимущества и определили широкое распространение данной категории спецификаций.

Спецификации производителей являются конфиденциальными: они используются лишь самим производителем и органами государственного контроля качества лекарств (до появления соответствующей фармакопейной статьи). По этой причине они непригодны для сети распределения. Эти спецификации применимы лишь к продукту данной фир-

мы, тогда как фармакопейная статья устанавливает требования для аналогичного продукта любого производителя, т.е. как для оригинальных, так и для воспроизведенных препаратов.

Спецификации производителей вначале применялись лишь для контроля свежизготовленной продукции. Фармакопейные статьи, как известно, действительны вплоть до истечения срока годности соответствующих препаратов. В дальнейшем появилась разновидность спецификаций производителей для проверки качества в процессе хранения («спецификации стабильности»). Такие документы обычно вступают в действие спустя 6 месяцев после выпуска серии в продажу.

В общих чертах различия и связь между спецификациями производителей и фармакопейными статьями были определены в материалах ВОЗ более 20-ти лет назад\* :

*“Системы контроля качества производителей рассчитаны на то, чтобы обеспечить соответствие всех серий выпускаемых в продажу лекарственных препаратов соответствующим установленным спецификациям. Критерии качества в выпускных спецификациях должны быть достаточно жесткими с тем, чтобы гарантировать соответствие каждого отобранного от серии индивидуального образца всем официальным требованиям, от момента производства и до окончания срока годности. Таким образом, хотя выпускные спецификации должны быть основаны на фармакопейных спецификациях и быть совместимыми с последними, они могут отличаться по ряду признаков. Как правило, выпускные спецификации на лекарственный препарат более строгие, чем соответствующие фармакопейные требования”.*

Разрабатывая собственные спецификации, производитель вносит изменения в официально утвержденные, т.е. фармакопейные требования исходя, с одной стороны, из понимания слабых сторон фармакопейных стандартов, с другой — с учетом особенностей своей собственной системы управления качеством продукции.

Спецификации производителей могут отличаться от фармакопейных статей по следующим направлениям:

- Альтернативные методы анализов и испытаний для определения фармакопейных параметров. При этом могут меняться и допуски, поскольку результаты анализов часто связаны с используемыми методами. Использование альтернативных методов определяется их преимуществами: либо экономическими — скорость, возможность автоматизации и т.п., либо научными — точность, полнота информации. Решение об их использовании, как правило, принимается в случаях, когда у производителя уже имеются соответствующие оборудование и специалисты, например в отделе научных исследований.

---

\* Серия технических докладов ВОЗ, 614, 1977 г.



- Более узкие допуски и лимиты при определении фармакопейных показателей. Цель при этом — создание «запаса прочности», снижение риска выхода результатов анализа за установленные пределы на потребительском или государственном контроле по причине неоднородности серии, погрешности методов анализа или ухудшения свойств препаратов в процессе хранения.

- Дополнительные испытания для определения нефармакопейных характеристик (физические свойства, дополнительные испытания на чистоту и т.п.). Цель — более полная степень обеспечения качества продукции с учетом слабых сторон фармакопейного анализа. Эта практика, кроме того, особенно в сочетании с более узкими допусками, позволяет избегать повторного контроля предназначенной на экспорт продукции по различным национальным фармакопеям.

- Включение в спецификации качества подробных указаний по отбору пробы. Цель — та же, что и в предыдущем случае.

- Исключение или сокращение объема некоторых испытаний, предусмотренных фармакопейных статей. Цель — экономия затрат на контроль. Этот вариант применяется при условии, что валидационные исследования производственных процессов и/или система внутрипроизводственного контроля позволяют обеспечить соответствующее качество готового продукта.

Примером использования альтернативных методов является широко распространенная практика замены хроматографических методик на спектрофотометрию в выпускных спецификациях для определения подлинности или чистоты. Это допустимо для твердых дозированных форм, содержащих достаточно стабильные лекарственные субстанции. Тем не менее считается, что в спецификациях стабильности должны использоваться методы хроматографии. Крупные фирмы используют в тех же целях ЯМР, рентгенодифракционные и другие инновационные методы.

Отказ от предусмотренной фармакопеей испытания на чистоту допустим в отношении технологических примесей (но не продуктов распада), попадающих в дозированную форму только с лекарственной субстанцией, если эти примеси не обнаружены при входном контроле.

По отдельным показателям (количественное содержание, уровень примесей, являющихся продуктами деградации активного ингредиента) внутренние допуски производителя в спецификации стабильности, уже находящиеся внутри фармакопейных пределов, могут сужаться еще больше в выпускных спецификациях.

Периодический контроль, например, каждой пятой или каждой десятой серии, применяется в отношении определения растворимости твердых оральных форм, микробной чистоты, наличия следов растворителей.

Параметрический выпуск, основанный на регистрации параметров процесса, применяется главным образом вместо испытания на стерильность инъекционных препаратов. Непременным его условием является

предварительная валидация стерилизационного метода. Контролируются температура и давление пара в автоклаве, продолжительность процесса стерилизации.

Твердость, истираемость, однородность веса таблеток, аналогичные показатели для капсул и т.п. как правило не проверяются на готовой серии, если они надежно контролировались в процессе таблетирования (наполнения капсул).

В наиболее общем случае контроля воспроизведенных препаратов разумно выбранный фармакопейный допуск учитывает возможное суммарное влияние основных причин дисперсии (разброса) результатов анализа. Сюда входит неоднородность продукции внутри серии, между сериями одного производителя и между продукцией разных производителей (возможно применяющих различную технологию); погрешность аналитического метода, его воспроизводимость (в одной лаборатории) и устойчивость (межлабораторная воспроизводимость), а также изменение свойств продукта в период между выпуском препарата и истечением срока его годности.

Ясно, что при выходном контроле на одном предприятии такие факторы, как неоднородность продукции различных производителей, межлабораторные различия результатов анализов и ухудшение продукции в процессе хранения не действуют. Следовательно и максимальный разброс результатов анализов должен быть меньше допускаемого фармакопейной статьёй.

Необходимо отметить, что рассматриваемая практика полностью соответствует позиции ведущих фармакопей мира. Так, во вступлении к фармакопее США указывается:

*“(...) не следует делать вывода о необходимости применения всех аналитических процедур в статье к образцам каждой серии для обеспечения соответствия фармакопейным стандартам перед выпуском серии в систему распределения. Данные, полученные из валидационных исследований производственного процесса и из внутрипроизводственного контроля, могут дать большую уверенность в том, что серия отвечает конкретному фармакопейному требованию, нежели аналитические данные, полученные после испытания образцов готовой продукции, взятых от данной серии. На основании такой уверенности аналитические процедуры в статье могут быть опущены производителем при определении соответствия серии фармакопейным стандартам.”*

Аналогичны позиции Британской и Европейской фармакопей. В разделе “Общие замечания” Британской фармакопей 1998 г., кроме того, прямо указано, что требование соблюдения фармакопейных стандартов не препятствует использованию параметрического выпуска “в соответствующих обстоятельствах”.

Уверенность в целесообразности и надежности перечисленных и других отклонений от фармакопейных стандартов первоначально при-

обращается производителем в процессе разработки фармацевтических препаратов. Она затем должна быть подтверждена валидационными исследованиями. Нередко такая уверенность появляется в ходе промышленного производства по мере его освоения и накопления опыта. Окончательное решение о допустимости отклонений принимает регистрационный орган на этапе разрешения препарата к продаже или в порядке утверждения предлагаемых производителем пострегистрационных изменений.

При этом, естественно, не требуется разрешений на отклонения, явно отвечающие интересам потребителя: введение дополнительных испытаний или ужесточение допусков. Согласие на использование альтернативных методов обычно дается довольно легко; при этом предполагается, однако, что производитель выполнил необходимые метрологические (валидационные) исследования предлагаемого метода в сравнении с фармакопейным. Для получения согласия на сокращение объема испытания готовой продукции (параметрический выпуск, периодический контроль) необходимо представить результаты валидации производственных процессов.

Практика установления производителем более жестких лимитов, в сравнении с официальными, представляет интерес в связи с тем, что находится на стыке GMP, регистрационной системы и фармакопейного дела. В России внедрение ОСТ «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»\* будет содействовать развитию системы внутренних стандартов производителей.

### **Правила GMP для вспомогательных веществ**

В большинстве случаев вспомогательные вещества составляют основную часть дозированной формы по массе или по объему, а при изготовлении высокоактивных препаратов почти вся лекформа может состоять из наполнителей. Этим определяется роль вспомогательных веществ в изготовлении безвредных готовых фармацевтических препаратов высокого качества.

В отечественной фармацевтической промышленности эта роль впервые была продемонстрирована в начале 70-х годов при изучении микробной обсемененности неинъекционных лекарственных форм. Изготовленные на ряде предприятий экспериментальные партии таблетированных препаратов с использованием импортных наполнителей (крахмала, закупленного во Франции, в Венгрии и т.п.) оказались значительно чище обычной продукции.

За рубежом из числа зарегистрированных случаев массовых отравлений некачественными препаратами, наиболее тяжелые, в частности повлекшие гибель детей, были связаны с использованием вспомогательных веществ нестандартного состава и чистоты. Последний такой слу-

чай, ставший предметом международного разбирательства, произошел в Гаити в 1996 г., когда погибли десятки детей в результате отравления препаратом, содержащим этиленгликоль (антифриз) в качестве примеси к глицерину.

В этой связи во многих странах, в том числе и в России, принимаются дополнительные меры по обеспечению качества вспомогательных веществ, в частности по линии ужесточения фармакопейных стандартов: активно совершенствуются методы анализа и повышаются требования в отношении следов органических растворителей, тяжелых металлов, посторонних примесей и т.п. Однако в практическом плане наиболее опасным является случайное загрязнение, которое часто не выявляется методами фармакопейного анализа. По этой причине применительно к вспомогательным веществам, также как в отношении готовых форм и лекарственных субстанций, внедрение новых аналитических методов контроля должно сопровождаться совершенствованием мер по обеспечению качества в процессе производства.

Более 10 лет назад были сформулированы и получили широкое международное признание правила GMP для фармацевтических субстанций (по международной терминологии - активных ингредиентов); в настоящее время они пересматриваются в сторону большей детализации. До последнего времени отсутствовали аналогичные правила для вспомогательных веществ, используемых в изготовлении готовых фармацевтических продуктов (дозированных лекарственных форм). В настоящее время этот пробел заполнен документом, разработанным в рамках ВОЗ, совместно с заинтересованными производителями. Речь идет о правилах GMP для вспомогательных веществ, опубликованных в 1999 г.\*

Следует отметить, что в настоящее время правила GMP ВОЗ являются единственным официальным документом в отношении порядка производства вспомогательных веществ, поскольку аналогичные требования еще не сформулированы на национальном или межгосударственном уровне, например в рамках систем документации ЕС, Конвенции по фармацевтическим инспекциям, Администрации по пищевым и лекарственным продуктам США и т.п. В качестве неофициального документа существуют рекомендации мало известной неправительственной (общественной) организации - Международного совета по фармацевтическим вспомогательным веществам (IPEC), по форме представляющие собой комбинацию руководств по обеспечению качества и по инспектированию в производствах соответствующего профиля.

Внедрение правил GMP в производство вспомогательных материалов по ряду причин значительно сложнее, нежели в производство готовых фармацевтических препаратов и лекарственных субстанций. Прежде всего, отсутствуют юридические основания для применения таких правил при лицензировании или обследовании соответствующих предприятий государственными инспекторами. Отсюда эти правила могут исполь-

зоваться только в качестве методических пособий самими производителями вспомогательных веществ - для повышения качества продукции и заказчиками, т.е. изготовителями готовых препаратов - для оценки и выбора своих поставщиков вспомогательных материалов. Как известно, оценка поставщиков (Vendor Qualification) является существенным элементом системы обеспечения качества продукции на производстве любого профиля.

В связи с отсутствием государственных или региональных стандартов GMP для вспомогательных веществ, подавляющее большинство предприятий данного профиля к настоящему времени, плохо знакомы с правилами GMP. Исходя из этого документация по GMP для таких предприятий должна быть более подробной, содержать больше пояснений, в том числе и элементарных, чем это необходимо на предприятиях фармацевтической промышленности.

С другой стороны, многие зарубежные производители вспомогательных веществ знакомы с международными стандартами в отношении систем качества, в первую очередь со стандартами ИСО серии 9000, и достаточно широко их используют. Получила распространение практика добровольной сертификации таких производств в рамках стандарта ИСО 9002. Эту практику следует поощрять, поскольку внедрение систем качества преследует ту же цель, что и применение правил GMP (хотя в фармацевтическом производстве последние значительно более эффективны). Рекомендуется также использовать и другие подходы в сфере обеспечения качества, например тренд-анализ ряда показателей технологических процессов и результатов анализа продукции.

Вспомогательные вещества в большинстве случаев используются в других отраслях, причем в количествах, значительно превышающих объем использования в производстве лекарственных препаратов. При этом требования к качеству для использования в других отраслях не столь жесткие, как в индустрии лекарств. В связи с этим производители вспомогательных веществ слабо заинтересованы во внедрении дополнительных стандартов качества.

Технология изготовления многих вспомогательных веществ ближе к химическому производству, чем к производству лекарственных форм (использование высоких температур, агрессивных растворителей, закрытых систем и т.п.), в связи с чем отдельные требования GMP, в особенности на ранних этапах производственного цикла, могут быть менее жесткими, например, в отношении внутренней отделки помещений. Производителям вспомогательных веществ рекомендуется проанализировать каждый технологический процесс для установления этапа, начиная с которого оправдано применение правил GMP в полном объеме.

Существенным отличием вспомогательных веществ от собственно фармацевтической продукции является то, что на них, как правило, не распространяются такие формы государственного контроля, как регист-

рация, лицензирование, инспектирование, последующий контроль качества и т.п. По этой причине для данной группы товаров существует реальная опасность изменения свойств в результате совершенствования технологии или изменений условий производства. При этом изменения условий производства могут быть как преднамеренными (например, увеличение или, реже, уменьшение объема серий или партий), так и непреднамеренными (в частности связанными с нарушениями технологической дисциплины, износом оборудования, раскалибровкой КИП и т.п.). В связи с этим к производству вспомогательных веществ предъявляется требование контроля за изменениями (Change control).

С учетом отмеченных особенностей вспомогательных веществ правила GMP для вспомогательных веществ отличаются от основных документов по GMP в части терминологии, структуры и некоторых специфических требований.

### **Связь между правилами GMP и другими элементами системы обеспечения качества фармацевтической продукции**

#### ***Требования GMP и НИОКР***

Основная часть документации, предусмотренной правилами GMP, является результатом научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, проведенных в период, предшествующий регистрации и освоению производства конкретных препаратов (Таблица 2). Так, пропись лекарственной формы разрабатывается на основе изучения физических свойств действующего и вспомогательных веществ, их совместимости друг с другом и с упаковочно-укупорочной системой, изучения стабильности, биодоступности и других свойств образцов, изготовленных на основе экспериментальных прописей. Описание технологии серийного производства отражает итоги длительных экспериментальных работ, в ходе которых, в частности, должны быть выявлены критические этапы, операции, параметры. Заключительным этапом этих работ должна быть валидация критических процессов.

Аналогичным образом отработка методов контроля качества исходных материалов, полупродуктов и готовой продукции должна заканчиваться валидацией аналитических методик. Кроме того, для новых препаратов аналитические методики должны отрабатываться на материале, использованном для клинических испытаний. В профессиональном кодексе для уполномоченных специалистов по качеству продукции в фармацевтической промышленности (Великобритания) отмечается: *«любой фармацевтический препарат должен содержать тот же или меньший набор примесей и в таких же или меньших количествах, как серии, использованные для клинических испытаний. Следовательно, чрезвычайно важно, чтобы качество серийной продукции соответствовало бы спецификации,*

**Взаимоотношение между требованиями GMP и фармацевтическими исследованиями на этапе разработки продукта**

Элементы GMP (Раздел “Документация”)	Элементы исследований на этапе разработки
Пропись лекарственной формы	Изучение физических свойств действующего и вспомогательных веществ, их совместимости друг с другом и с упаковочно-укупорочной системой, работа с экспериментальными прописями, изучение стабильности, биодоступности и т.п.
Регламент производства, технологические и др. инструкции	Разработка процесса производства
Валидация технологических процессов	Первоначальная валидация (до-регистрационные данные)
Спецификации качества, валидация аналитических методик	Разработка аналитических методов и их первоначальная валидация

*разработанной на основе свойств материала в исследовательских сериях».* В целом можно сказать, что весь комплекс НИОКР должен быть выполнен с учетом требований GMP. Лишь в этом случае можно организовать серийное производство в соответствии с правилами GMP.

### ***Правила GMP и регистрация продуктов***

Современные, т.е. вышедшие в конце 80-х – начале 90-х годов, правила GMP, в отличие от аналогичных документов 60-х – 70-х годов, тесно связаны с регистрацией фармацевтических препаратов и с лицензированием предприятий отрасли. Как отмечалось выше, это ясно вытекает из определения понятия GMP и из текста правил, в которых под «качеством» понимается главным образом соответствие препарата всем положениям, зафиксированным в регистрационном досье. Из них важнейшими являются условия производства, порядок контроля качества, маркировка и т.п.

В соответствии со статьей 5 директивы ЕС, устанавливающей основные принципы надлежащей производственной практики\* производитель должен гарантировать, что все производственные процессы изло-

жены в материалах заявки на разрешение к продаже (т.е. на регистрацию) препарата и выполняются в соответствии с этой информацией.

С другой стороны, в правилах GMP указано, что зарегистрированные фармацевтические продукты должны производиться только предприятиями, имеющими на то специальное разрешение (лицензию). В практике большинства стран такая лицензия выдается только при условии соблюдения правил GMP.

В практическом плане связь между правилами GMP и порядком регистрации фармацевтических продуктов осуществляется за счет включения в регистрационные досье описания условий производства, в частности следующих данных:

- Указание производственной площадки намечаемого серийного производства препарата, включая официальный адрес предприятия, № корпуса, цеха и участка.

- Описание технологического процесса, с указанием объема стандартной серии, методов контроля качества сырья и исходных материалов, полупродуктов, и конечного продукта, контроля производственных процессов. Все представленные в этом разделе данные должны строго соответствовать документации предприятия, предусмотренной правилами GMP (например в главе 14 правил ВОЗ).

- Информация о степени подготовки серийного производства на намеченной площадке. Такая информация обычно представляется в форме сведений о нескольких (обычно 5-ти) произведенных сериях: объем, время и цель изготовления (например, для отработки технологии, клинических испытаний, изучения стабильности, определения биодоступности, и т.п.), фактическое использование, качество готовой продукции. Если пропись экспериментальных серий отличалась от предлагаемой в регистрационном досье, эти различия должны быть отмечены в регистрационных материалах с соответствующими пояснениями.

- Представление имеющихся результатов валидационных исследований.

Здесь же можно упомянуть об элементе регистрационного досье, именуемом в документах ЕС «фармацевтическими исследованиями» (Development pharmaceuticals) - связующем звене между экспериментами по отработке прописи и порядком регистрации. Речь идет о пояснительной записке, содержащей обоснование избранной прописи. В определенном смысле этот элемент соответствует требованиям валидации процессов (технологических и контрольных).



# **Глава 2.**

## **Правила GCP и GLP;**

### **их методологическое единство**

### **с правилами GMP**

#### **Правила надлежащей клинической практики (GCP)**

Терапевтическая ценность и коммерческий успех на мировом рынке новых препаратов определяются уровнем научных исследований и соблюдением правил лабораторной доклинической практики и клинических испытаний, результаты которых включаются в заявки на их регистрацию. Ключевые элементы успешных фармацевтических исследований - оригинальные препараты, отвечающие реально существующим медицинским потребностям, наивысший научный и надлежащий методический уровень исследований, высокие этические стандарты и тщательное документирование.

Под правилами “Надлежащей (или качественной) клинической практики” (GCP) понимается стандарт проведения клинического испытания, разработанный для того, чтобы предотвратить ошибки и подлог в процессе испытания лекарственного препарата и защитить права субъекта испытания. Принципы GCP охватывают планирование, организацию, мониторинг, аудит, анализы, отчетность и документацию клинического испытания, а также гарантирует, что это исследование научно и этически обосновано.

Правила GCP являются логическим продолжением GMP в области клинических исследований. Главная их цель - стандартизовать подготовку исследования, сбор данных, их проверку и анализ, ведение документации. Они определяют обязанности фармацевтической промышленности (спонсоров исследований), клинических исследователей и тех, кто контролирует ход исследований. В них также включены указания о порядке получения согласия пациентов или здоровых лиц на участие в испытаниях и сбора данных о побочных действиях препаратов.

Внедрение правил GCP позволяет:

- улучшить методологию клинических испытаний и получить более надежные результаты исследований относительно эффективности и безопасности;
- гарантировать защиту интересов участников испытаний;
- ускорить разработку новых препаратов и, следовательно, доступ пациентов к новым лекарствам;

- ускорить спонсорам (разработчикам/производителям) выход к новым рынкам;

- клиническим учреждениям участвовать в многоцентровых международных клинических испытаниях.

Соблюдение требований GCP содействует получению объективных результатов в качестве основы фармакотерапии, оказывает тем самым положительное влияние на использование лекарственных средств и на медицинскую практику в целом. При их применении возрастает роль проверяющих (инспектирующих) инстанций, повышаются требования к клиницистам, участвующим в испытаниях, и к приборному оснащению клиник.

Следование правилам GCP повышает престиж организации-разработчика препаратов, обеспечивает повсеместное признание результатов исследований. Если исследования выполнены не в соответствии с правилами GCP, их результаты не могут быть приняты в Северной Америке, Западной Европе и Японии. Вместе с тем необходимо отметить, что правила GCP касаются лишь организации и методологии исследовательских работ и потому их соблюдение само по себе не гарантирует научной ценности результатов клинических испытаний.

История правил GCP восходит к Нюрнбергскому кодексу 1947 г., провозгласившему принцип обязательного согласия пациента или здорового лица на участие в эксперименте с целью исключить в будущем возможность проведения жестоких экспериментов на заключенных и пленных. Однако опыт последующих 10-15 лет показал недостаточность принципа добровольности участия. Выяснилось, что во многих странах отсутствие средств к существованию может выполнять ту же роль, что и физическое принуждение в тюрьмах и концлагерях. Иначе говоря, в условиях крайней нужды многие за денежное вознаграждение готовы “добровольно” участвовать в медицинских исследованиях на объективно несправедливых условиях.

С учетом этого, в 1964 г. в Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации о биомедицинских исследованиях на людях (в дальнейшем дорабатывавшейся и уточнявшейся в 1975, 1983 и 1989 гг.), был включен второй основополагающий принцип - обязательный контроль за исследованиями со стороны независимой группы лиц. В разных странах эти группы получили различные названия: внутренние советы учреждений, “комитеты по этике” и др. В декларации было также внесено существенное уточнение первого принципа - обязательного согласия пациента или здорового лица на участие в эксперименте. Было подчеркнуто, что речь идет о согласии подробно информированного о возможном риске человека - т.н. “информированное согласие”.

Декларация требовала, чтобы организаторы и исследователи начинали клинические исследования лишь с согласия этических комитетов, которые в дальнейшем должны контролировать весь ход и результаты

исследований. В соответствии с Декларацией участникам каждого испытания должны быть гарантированы компенсация и лечение в случае ущерба здоровью. Определены были также ответственность спонсоров и исследователей за обработку и хранение данных, обеспечение качества исследований, заботу о здоровье пациентов и здоровых участников испытаний.

ВОЗ активно содействовала всеобщему признанию принципов Хельсинской декларации. Ее основные положения были отражены в документе ВОЗ “Принципы клинической оценки лекарств” \*. В 1975 г. были опубликованы рекомендации ВОЗ по оценке лекарств для человека\*, которыми эти положения закреплялись. Этот документ содержал прямые ссылки на Хельсинскую декларацию.

Впервые правила GCP были выпущены (в виде проектов) в США в 1977-78 гг., хотя отдельные американские нормативные документы в этой области относятся к 1962 году. С 1980 г. начались инспекционные проверки хода клинических испытаний, в том числе и за пределами США. Дополнения и уточнения к ним публиковались вплоть до 1988 г. Правила GCP США весьма подробны. Акцент в них сделан на правах человека, на необходимости контроля соблюдения правил со стороны государственных органов и на разработке и строгом соблюдении инструкций. Достаточно подробно перечислены санкции за отступление от правил, включая отказ признать результаты исследований, дисквалификация инспекторов, уголовное преследование за подлог. Как наиболее “старые”, они не содержат нововведений, например в отношении электронных форм хранения данных.

В Европе правила были впервые приняты во Франции в 1987 г., в 1989 г. - в Скандинавских странах. В 1990 г. Комиссией ЕС были изданы Европейские правила. В Европейском документе главное внимание уделено роли спонсора; включены новые положения (относительно электронного хранения данных). В отличие от других текстов в нем имеется специальный раздел относительно обеспечения качества исследований.

Принятие правил в Японии относится к 1989 г. Японский вариант наименее подробен, содержит лишь общие принципы. Он подчеркивает ведущую роль и ответственность исследователя, однако, в нем недостаточно четко прописаны положения касательно системы проверки и обеспечения качества исследований. В целом он дальше отстоит от европейских и американских правил, имеющих между собой много общего.

К началу 90-х годов, помимо ЕС, Скандинавских стран, США и Японии, правила были приняты также в Австралии и Канаде. В этой ситуации почти одновременно была начата подготовка двух международных руководств по GCP: в рамках ВОЗ и по линии ИСН. Работа над первым из них была начата несколько раньше и ранее оказалась завершен-

---

\* Серия технических докладов 403, 1968.

ной; Руководство по надлежащей клинической практике ВОЗ было подготовлено в 1993 г. и опубликовано в 1995 г. Тем не менее, в рамках ИСН продолжалась разработка трехстороннего руководства. Этот документ был одобрен в окончательном виде в 1996 г. и рекомендован к принятию во всех трех регионах, участвующих в Конференции (США, ЕС, Япония) с 1997 г.

Преимущества этого, т.н. “гармонизированного” документа, в сравнении с соответствующими документами США, Европейского союза и ВОЗ, включают более детальный и четкий глоссарий (определения терминов), более подробное описание функций и работы этических комитетов, более подробные указания относительно ведения и сохранения документации. Многие специалисты, особенно занятые в фармацевтической промышленности, считают, что это руководство вобрало в себя все лучшее из существующих текстов, а также включает ряд новых элементов и потому носит передовой характер. В 1997 г. трехстороннее руководство по GCP было принято в качестве основы для отечественного документа. Вместе с тем, как представляется, не было обращено должного внимания на документ ВОЗ, в котором, в частности, достаточно четко прописана роль государственных органов здравоохранения. Отечественные правила были утверждены в виде ОСТа 42-511-99.

### **Правила лабораторной практики (GLP)**

Правила лабораторной практики (GLP) распространяются на работу фармакологических, токсикологических и других лабораторий биологического профиля и имеют целью обеспечение приемлемости научных исследований на этапе доклинического (точнее неклинического) изучения новых препаратов. Под приемлемостью в данном случае понимается, с одной стороны, надежность и доказательность, с другой - соблюдение принципов гуманного обращения с лабораторными животными. В ряде стран аналогичные правила распространяются на изучение токсичности химических соединений, используемых в производстве потребительских (нелекарственных) товаров и продукции промышленного назначения (например, красителей, клеев, отделочных материалов, продуктов агрохимии и др.) и их потенциальной опасности для окружающей среды.

Впервые Правила GLP были сформулированы в США в 1976 г. и вступили в силу с 1979 г. Наиболее широкое международное признание получили правила GLP Организации экономического сотрудничества и развития\*, выпущенные в 1981 г. и пересмотренные в 1997 г. Нацио-

---

*\* Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), объединяет 29 индустриальных стран Северной Америки, Западной Европы и бассейна Тихого океана.*

нальные требования существуют в США, Франции, Великобритании, Швейцарии и других странах.

Юридический статус требований GLP различен в США и государствах ЕС. В США FDA непосредственно отвечает за проверку соблюдения правил GLP и оценку представленных результатов доклинических исследований. Во многих европейских странах проверка соблюдения правил осуществляется организациями, не отвечающими за разрешение препаратов к применению.

В СССР организациями Минмедпрома к 1991 году был разработан проект отечественных правил GLP (ПД 64-126-91). В дальнейшем, однако, в связи с распадом Союза работа в этом направлении была приостановлена. В настоящее время утвержден отечественный вариант правил GLP.

### **Связь правил GMP, GCP и GLP**

Отражая различные аспекты единой концепции обеспечения качества, эффективности и безопасности лекарств, правила GMP, GCP и GLP тесно связаны между собой внутренней логикой и подходами. Все три свода правил основаны на комплексном учете всех факторов, могущих отрицательно повлиять на качество результатов труда. Они предусматривают наличие у соответствующих предприятий и учреждений необходимых для выполнения запланированных работ кадров, помещений, оборудования и материалов. В каждом из них важное значение уделяется документации: наличию инструкций по выполнению всех операций, протоколированию выполненных работ и архивированию составленных документов.

Общим является требование наличия у каждого предприятия и учреждения внутренней, независимой службы качества, а также положения о внешнем, чаще всего государственном, контроле. На основании каждого кодекса заключены международные соглашения о проверке в форме инспектирования зарубежных предприятий или учреждений, либо путем взаимного признания результатов проверок силами национальных контрольных органов.

Кодексы взаимосвязаны в сфере применения. Так, ведущие руководства по GMP требуют, чтобы передаваемые в серийное производство новые препараты были разработаны и испытаны в соответствии с правилами GLP и GCP. Последними, в свою очередь, предусмотрено, что биохимические и другие лаборатории, участвующие в клинических испытаниях препаратов, отвечали требованиям GLP. Эти же требования все шире распространяются на аналитические лаборатории, занятые контролем качества лекарств на предприятиях, что связывает их с GMP. Получает широкое международное признание положение о том, что принципы GMP должны распространяться на изготовление экспериментальных

фармацевтических продуктов, проходящих широкие клинические испытания, в частности в рамках III фазы испытаний. Исходя из этого, сформулированы дополнения к GMP, отражающие особенности выработки экспериментальных продуктов и являющиеся связующим звеном между GMP и GCP.

Вместе с тем между тремя сводами правил имеются различия, прежде всего в отношении сферы применения. Основные различия суммированы в таблице 3.

*Таблица 3.*

**Различия между GMP, GCP и GLP**

	<b>GMP</b>	<b>GCP</b>	<b>GLP</b>
Распространяется на вид деятельности:	Фармацевтическое производство	Лечебную практику и научную работу (клинические дисциплины)	Научную работу (фармакология, токсикология)
Имеет значение для препаратов:	всех препаратов	в основном новых препаратов	новых препаратов
Касается обеспечения свойств препаратов:	Фармацевтических аспектов качества	в основном эффективности	в основном безопасности
Этические аспекты:	Нет	Защита прав человека (участников испытаний)	гуманное обращение с лабораторными животными

# **Глава 3.**

## **Правила оптовой и розничной торговли медикаментами**

### **Правила оптовой торговли медикаментами; надлежащая практика распределения лекарств (GDP)**

Соблюдение правил GLP, GCP и GMP, других требований системы регистрации лекарственных средств и лицензирования предприятий по их производству, обеспечит надлежащее качество отпускаемых для оптовой реализации препаратов. Однако далее возникает необходимость обеспечить такое положение, при котором лекарственные препараты передавались бы фармацевтам и другим лицам, уполномоченным продавать лекарственные препараты населению, без ухудшения их свойств.

Необходимо обеспечить, чтобы в системе фармацевтического снабжения распределялись только лекарственные препараты, зарегистрированные в соответствии с законодательством, чтобы систематически соблюдались условия их хранения и транспортировки, была бы исключена или сведена к минимуму опасность перекрестного и случайного загрязнения, организована ротация лекарственных препаратов по времени поступления при их отгрузке и отпуске. Кроме того, должна быть обеспечена доставка нужных товаров по соответствующим адресам в течение приемлемого периода времени. Система прослеживания должна позволять устанавливать местонахождение любого некачественного лекарственного препарата, необходимо наличие эффективной методики отзыва.

Исходя из этих соображений в последние годы на оптовое звено системы фармацевтического снабжения стали распространяться важнейшие принципы GMP, а также основные положения Концепции управления качеством, изложенные в международных стандартах ИСО, в Европейских стандартах и др. Кроме того, чтобы поддерживать качество лекарственных препаратов и качество обслуживания со стороны тех, кто занимается оптовыми поставками, выявилась необходимость разработки и соблюдения более специфических принципов и правил, именуемых надлежащей практикой распределения лекарственных препаратов или оптовой их реализации.

В результате, в дополнение к трем базовым стандартам или кодексам (GMP, GCP и GLP) появился ряд новых, в т.ч. правила в отношении надлежащей закупки, хранения и распределения лекарств, правила надлежащей фармацевтической практики и т.п. Для обозначения различных “практик” начинает уже ощущаться нехватка сокращений. Так, аббревиатура GPP употребляется для обозначения Правил надлежащей закупки

лекарств (Good Procurement Practice) и Правил надлежащей фармацевтической практики (Good Pharmacy Practice), что может вызвать путаницу. В целях сокращения совокупность различных “практик” иногда обозначают аббревиатурой GXP, где “X” может заменять C, D, L, M, P и др.

В 1994 г. в рамках Европейского сообщества было принято Руководство по надлежащей практике распределения лекарств (Good Distribution Practice - GDP). Это руководство было составлено в соответствии со статьей 10 Директивы Совета ЕС 92/25/ЕЕС от 31 марта 1992 г. “О правилах оптовой реализации лекарственных препаратов для человека”. Федеральный закон РФ “О лекарственных средствах», утвержденный 22 июня 1998 г., предусматривает разработку и утверждение Правил оптовой торговли лекарственными средствами (ст. 30, п. 4).

Следует отметить, что уже в правилах GMP, обращенных к производителям, имеются положения, касающиеся распределения продукции. Например, в правилах ЕС в пункте III ф) раздела 1.3 (Основные требования GMP) указано на необходимость обеспечения “соответствующих условий хранения и транспортировки”; в соответствии с пунктом VIII того же раздела, “порядок реализации (оптовой продажи) продукции должен минимизировать любой риск для ее качества”. Аналогичные указания имеются и в правилах GMP ВОЗ. К сожалению, эти положения не раскрыты в тексте правил; очевидно, по этой причине при ознакомлении с правилами они не привлекают к себе должного внимания.

Наряду с этим из общих принципов GMP к распределению лекарств применимы следующие:

- торговля только зарегистрированными препаратами;
- наличие соответствующих помещений, оборудования, специалистов;
- наличие системы документации, позволяющей проследить все действия, выполненные в отношении любой полученной и отгруженной серии/партии товара: приемку, входной контроль, хранение, отгрузку, а также обработку, переконтроль, поступление жалоб, рекламаций, отзывы (если эти операции или факты имели место);
- наличие службы качества, включая наличие “Ответственного специалиста”, порядка самоинспектирования, доступа к контрольно-аналитической лаборатории.

Специфические правила оптовой реализации лекарственных препаратов касаются, в основном, требований обязательного лицензирования участников системы распределения. В соответствии с этими требованиями:

◊ производитель, оптовик (посредник) и импортер отпускают товар только другим оптовикам и предприятиям розничной сети (аптека, аптекарский магазин, аптечный пункт, киоск), имеющим лицензии соответственно на оптовую и розничную торговлю;

◊ оптовик (посредник) и предприятие розничной сети закупает толь-



ко у производителей, импортеров или других посредников, имеющих лицензии на соответствующие виды деятельности.

Важно подчеркнуть, что при этом не только национальные органы нормативного контроля лекарственных средств должны обеспечить лицензирование всех предприятий системы фармацевтического снабжения, но и каждый участник торговых операций обязан интересоваться наличием лицензий у своих торговых партнеров. Лишь в результате соблюдения комплекса таких правил и требований в системе распределения лекарственных препаратов можно гарантировать поддержание на должном уровне качества продукции, поступающей от промышленности. Эти же меры препятствуют проникновению в торговую сеть фальсифицированных препаратов.

### **Правила рознично торговли медикаментами; надлежащая фармацевтическая практика (GPP)**

Правила “Надлежащей фармацевтической (иначе - аптечной) практики” (GPP) распространяются на розничную торговлю медикаментами. Концепция GPP выходит далеко за пределы проблемы обеспечения качества лекарств. Она связана прежде всего с новой ролью фармацевтов в общественном здравоохранении в том понимании, которое было выработано на совещаниях ВОЗ в Нью-Дели в 1988 г. и в Токио в 1993 г. и подтверждено Всемирной ассамблеей здравоохранения (Резолюция ВА347.12, май 1994 г.). Правила GPP также связаны с относительно новым понятием “Фармацевтическое обслуживание” (Pharmaceutical Care); под этим термином понимается профессиональная практика, в центре которой находятся интересы пациента и общины. Можно сказать, что GPP - это способ реализации Фармацевтического обслуживания.

Первый вариант GPP был разработан Международной фармацевтической федерацией (FIP)\* в 1992 г. В следующем году он распространялся по каналам ВОЗ, с которой Федерация поддерживает тесные контакты, а затем был одобрен Токийским конгрессом Федерации. В 1994-95 гг. проект рассматривался и дорабатывался как экспертами ВОЗ, так и в рамках Федерации. В сентябре 1996 г. правила GPP были распространены в качестве рабочего документа ВОЗ. Окончательно утвержденный текст опубликован в докладе Комитета экспертов ВОЗ\*\*.

Во вступительной части правил GPP отмечается, что ВОЗ и Международная фармацевтическая федерация не считают возможным вторгаться в компетенцию национальных органов здравоохранения и устанавливать стандарты или минимальные требования в отношении фар-

---

\* *Неправительственная организация, в которую российские провизоры вступили в 1994 г.*

\*\* *Серия технических докладов 885, 1999 г.*

мацевтической службы, которые были бы обязательными для любой страны. Целью этого документа является настоятельно рекомендовать национальным ассоциациям фармацевтов развивать свою профессиональную деятельность с учетом меняющихся обстоятельств. Поскольку условия работы фармацевтов в разных странах весьма различны, только на национальном уровне можно определить, какой уровень службы достижим в каждой стране и за какой период времени.

### *Требования GPP*

- Первейшей заботой фармацевта в любых обстоятельствах должна быть забота о благосостоянии пациентов.

- Сердцевиной фармацевтической деятельности должны быть: отпуск лекарств и других товаров медицинского назначения надлежащего качества, предоставление необходимой информации и советов пациенту, а также прослеживание эффектов представленных лекарств, информации и советов.

- Неотъемлемой частью деятельности провизора должна быть пропаганда рационального и экономичного назначения лекарств и правильного их использования.

- Каждый элемент фармацевтической службы должен осуществляться с учетом нужд конкретного потребителя, в наиболее понятной и доступной форме.

Для удовлетворения этих требований необходимы определенные условия, зависящие не только от фармацевта, но и от его непосредственного окружения, в первую очередь от врачебного персонала. Вот некоторые из них:

- фундаментальной "идеологией" фармацевтической практики должны быть профессиональные соображения, хотя экономические факторы также важны;

- провизор должен иметь возможность влиять на решения об использовании лекарств;

- повседневные взаимоотношения с другими работниками здравоохранения, в частности с врачами, должны восприниматься как терапевтическое партнерство, основанное на взаимном доверии во всех вопросах, касающихся медикаментозной терапии;

- фармацевт должен располагать необходимой медицинской и фармацевтической информацией о пациентах;

- фармацевт нуждается в независимой, полной и своевременной информации об используемых лекарствах;

- программы подготовки специалистов по профессии должны отражать происходящие и ожидаемые изменения в фармацевтической практике.

В документе выделены 4 основных раздела GPP:

1. Деятельность, относящаяся к сохранению здоровья, избеганию риска заболеваний.
2. Деятельность, связанная с отпуском и использованием лекарств и других товаров, имеющих отношение к процессу лечения.
3. Деятельность, касающаяся самолечения, включая рекомендации и, в соответствующих случаях, выдачу медикаментов или других средств для лечения симптомов, поддающихся самолечению.
4. Деятельность, имеющая отношение к назначению и использованию лекарств.

Каждый из основных разделов разбит на подразделы или операции. Например, раздел № 2 включает 6 операций: получение рецепта и подтверждение его подлинности, оценка обоснованности, исполнение рецепта (изготовление и/или отпуск), информирование и советы пациенту относительно хранения, употребления лекарства и т.п.

По каждому из подразделов должны быть разработаны национальные стандарты, охватывающие процессы и необходимые материальные условия: помещения и оборудование, источники получения лекарств, других товаров и информации, уровень подготовки работников, порядок составления и хранения документации и т.п. Всего в документе насчитывается, таким образом, до 40 позиций, по которым необходимы стандарты. После утверждения эти стандарты должны быть не только доведены до работников данной профессии, но и пропагандироваться среди них.

Очевидно, что появление этого документа вызвано обеспокоенностью представителей фармацевтической профессии, занятых в сети розничных аптек во многих странах относительно своего места в системе медицинского обслуживания. Эта обеспокоенность, в свою очередь, связана с тенденцией индустриального общества рассматривать фармацевта как продавца лекарств, поскольку функции их изготовления и, в значительной степени, информирования о них врачей взяла на себя промышленность. Такая тенденция, как представляется, не соответствует интересам ни провизоров, ни общества, поскольку с одной стороны ведет к недоиспользованию профессионального образования, с другой стороны - подталкивает работников аптек к ориентации лишь на экономические интересы (продать больше и более дорогих лекарств).

Совещания ВОЗ и резолюция Ассамблеи на тему о роли фармацевта имели целью обратить внимание органов здравоохранения, медицинской и широкой общественности на то, что в большинстве стран профессиональные знания этой категории медицинских работников недоиспользуются, в частности в таких сферах, как исследования и информация в отношении лекарств, их производство и контроль качества, нормативная и регуляторная деятельность и т.д. Во главу угла деятельности аптечных работников ставится не продажа медикаментов и извлечение прибыли, вернее не только это, но пропаганда здорового образа жизни и пра-

вил санитарии и гигиены, функция консультирования врачей и пациентов в отношении выбора лекарств, предоставление советов потребителям о правильном употреблении препаратов и т.п. Из правил GPP вытекает, что занятый в розничной аптеке фармацевт - не торговец, но, прежде всего, носитель специализированных знаний, советник врача и больного.

Есть и еще одно соображение в пользу следования правилам GPP - это угроза со стороны фальсифицированных лекарств. В силу особенностей их изготовления и сбыта, медикаменты-подделки почти невозможно выявлять традиционными методами контроля: инспектированием, выборочным фармакопейным анализом образцов и т.п. По мнению экспертов ВОЗ и других специалистов, глубоко занимавшихся этой проблемой, наиболее надежным средством противодействия проникновению сомнительных и субстандартных лекарств в систему сбыта, является строгое выполнение своих профессиональных обязанностей работниками аптечной сети, прежде всего - фармацевтами.

# Глава 4.

## Стандарты ИСО\* серии 9000

Международные стандарты семейства ИСО 9000 касаются систем качества на предприятиях, производящих товары или оказывающих услуги. История их появления весьма любопытна: она иллюстрирует взаимозависимость стран в современном мире, а также роль отдельных учреждений и специалистов в достижении международных соглашений.

Стандарты были впервые выпущены и продолжают обновляться Техническим комитетом 176, “Управление качеством и обеспечение качества” (ИСО/ТС 176). Сам комитет был создан в 1979 г. по предложению Британского института стандартов - члена ИСО от Великобритании, имевшего к тому времени проект национального документа по управлению качеством (BS 5750). В секретариате Комитета ведущие позиции занимали (и продолжают занимать) канадские специалисты.

Интересно отметить, что толчком к созданию систем качества на Западе, прежде всего в США, послужили успехи СССР в освоении космоса в конце 50-х годов. Не имея доступа к советским секретам относительно обеспечения надежности спутниковых систем, американское аэрокосмическое агентство (NASA), военное ведомство и “оборонка” начали активно разрабатывать собственные подходы к комплексному управлению качеством. Через механизмы сотрудничества в рамках НАТО (Комитет АС250, публикации Альянса по обеспечению качества и др.) часть наработок в данной области попадала к союзникам США, в первую очередь к наиболее близким: Канада и Великобритания.

В Англии в начале 60-х годов активизировались собственные работы в данной области в связи с созданием ракетной системы “Полярис” морского базирования. Через специалистов, ушедших с оборонных предприятий, часть этого опыта попала в гражданские учреждения, в том числе и в Британский институт стандартов. Полтора десятилетия потребовалось английским специалистам, чтобы объединить опыт создания систем качества в оборонной промышленности с аналогичным опытом в коммерческом производстве. Лишь после многочисленных ошибок были выработаны новые подходы и принципы. Важнейший из них касался перехода от контроля конечного продукта к управлению качеством в процессе производства, в сочетании с акцентом на качество проекта (разработки продукта). Второй сводился к тому, что заказчик должен лишь четко изложить производителю/поставщику свои требования в отношении качества продукции, не пытаясь указывать ему пути и методы их достижения.

Одну из первых проверок на практике эти принципы прошли в

---

\* См. также раздел 6. Международная организация по стандартизации.

Индии, при строительстве военно-морских судов, осуществлявшемся с помощью Великобритании. Они также легли в основу Британского стандарта BS 5750. При содействии английских и канадских сотрудников Секретариата ИСО этот документ был принят в качестве основы Международных стандартов ИСО серии 9000. Индия первой из развивающихся стран приняла его в качестве национального документа.

Первые стандарты этой серии были опубликованы в 1987 г., после чего они неоднократно пересматривались. Отдельные документы серии можно кратко охарактеризовать следующим образом. Стандарт ИСО 9000 помогает пользователю сделать выбор из трех моделей, содержащих требования к системам качества для организаций (т.е. фирм) различных типов: занятых разработкой и производством (ИСО 9001), только производством (ИСО 9002) или только контролем готовой продукции (ИСО 9003). Стандарт ИСО 9004 содержит методические материалы по созданию и совершенствованию систем качества с целью повышения эффективности деятельности организации. Каждый из этих документов состоит из нескольких частей, например 9001-1, 9001-2 и т.п.

Первоначально эти стандарты вводились главным образом “для внутреннего употребления” - как руководство для создания и укрепления систем качества на производстве, для их самооценки (т.е. первой стороной). Предусматривалось также их использование в качестве контрактных документов, т.е. для повышения степени удовлетворения заказчика, его уверенности в надежности поставщика в части качества продукции или услуг. Это предполагало возможность применения стандартов для внешней оценки второй стороной (клиентом, получателем товара или услуги). В настоящее время стандарты ИСО 9001-9003 широко используются для оценки и сертификации третьей стороной, в качестве которой выступают, как правило, полностью независимые организации (независимые от первой и второй стороны, а также от государства). В некоторых случаях сертификационные органы находятся под патронажем государства. Активный пересмотр стандартов данной серии связан, в частности, с расширением сферы их применения.

Стандарты ИСО 9000-9004 признаны в качестве руководящих материалов более чем в семидесяти странах мира, включая США, Канаду, Японию, государства ЕС, многие развивающиеся государства. На региональном уровне они получили признание Европейского центра нормализации (CEN) и Пан-американской комиссии стандартов (COPANT). Стандарты ИСО этого семейства включены в национальные нормативы ряда стран: ANSI/ASQC 90 в США, IS 14000 в Индии. Как отмечалось выше, Британский стандарт BS 5750 близок стандартам ИСО данной серии. Сертификация третьей стороной на соответствие этим стандартам осуществляется в тридцати с лишним странах. Они, в частности, являются важным элементом функционирования Европейской организации по испытаниям и сертификации (ЕОТС).

В настоящее время семейство стандартов ИСО 9000 перерабатывается путем сведения двух десятков исходных документов к четырем основным. При этом действующий стандарт ИСО 8402 (термины) объединяется со стандартом ИСО 9000 в документ под названием “Системы управления качеством. Понятия и словарь”. Современные стандарты ИСО 9001- 9003 войдут в единый стандарт ИСО 9001 “Системы управления качеством. Требования”. Их будут дополнять стандарты ИСО 9004 “Системы управления качеством. Руководящие указания” и ИСО 10011 “Руководящие указания по проверке систем качества”.

### **Сравнение правил GMP и стандартов ИСО серии 9000**

С начала 90-х годов, в связи с широким применением стандартов ИСО серии 9000 во многих отраслях промышленности и в сфере услуг, неоднократно выдвигались предложения об их использовании в производстве лекарств. Однако большинство специалистов пришло к выводу о том, что в целом, в сравнении с правилами GMP они значительно менее пригодны и потому могут рассматриваться лишь в качестве дополнительных методических материалов. Причины такого положения понятны, если учесть, что путь развития правил GMP на четверть века длиннее и что эти правила предназначены исключительно для фармацевтического производства, в связи с чем отражают его особенности. В отличие от этого стандарты ИСО носят межотраслевой характер и потому сформулированы в общих выражениях.

В ряде работ сопоставлены правила GMP и применимые к производству стандарты данной серии: 9002 и 9004. Такое сопоставление можно суммировать следующим образом.

#### *Сходство*

В публикациях на эту тему отмечается единство исходного тезиса, лежащего в основе появления на свет обоих нормативов: выборочная проверка образцов на соответствие требованиям качества имеет смысл лишь при условии однородности серии, т.е. хорошо организованного (с позиций качества) производства. Спецификации качества продукции не могут гарантировать однородности этой продукции; по этой причине они должны дополняться требованиями к системе управления качеством на производстве.

Общими являются такие элементы обеспечения качества, как наличие необходимых специалистов, технологического и контрольного оборудования, документации. В обоих случаях подчеркивается важность входного контроля, управления параметрами производственных процессов, испытания готовых продуктов на конечной стадии производства. Однако этим сходство практически исчерпывается. Различия представляются более весомыми.

#### *Различия*

Наиболее существенные различия касаются сферы применения и

целей двух нормативов. Правила GMP защищают интересы здоровья населения страны и касаются только вопросов качества. Стандарты ИСО призваны содействовать торговле; при их применении интересы заказчика удовлетворяются не только в сфере качества, но также по стоимости, срокам исполнения работ и т.п.

Соответственно, правила GMP издаются в большинстве случаев официальными органами и являются частью нормативно-правовой базы регулирования лекарственного рынка. Они тесно связаны с системой регистрации фармацевтических продуктов, порядком лицензирования и инспектирования предприятий отрасли и т.п. Стандарты ИСО серии 9000 разрабатываются профессионалами на добровольной основе и связаны с другими стандартами ИСО, такими как ИСО 8402 “Терминология”, а также ИСО серии 1011, касающимися проверки систем качества, метрологической оценки КИП, разработки руководств по качеству и т.п.

Существенным различием является то, что правила GMP не распространяются на разработку продукта. В фармацевтической промышленности этот важный аспект обеспечения качества регулируется правилами GLP и GCP, а также системой регистрации препаратов. Элементы “послепродажного обслуживания” в них содержатся, однако они ограничиваются, в основном, требованиями обеспечить возможность прослеживания отгрузки и разделами в отношении жалоб и отзывов. С другой стороны, стандарты ИСО серии 9000 охватывают качество разработки (ИСО 9001 и ИСО 9004); раздел послепродажного обслуживания и мониторинга рынка представлен в них достаточно широко (ИСО 9004).

С различием в части разработки продукта связано и другое расхождение. Правила GMP не допускают совершенствования качественных характеристик продукции, поскольку эти характеристики зафиксированы в регистрационных документах и в большинстве случаев не могут быть изменены без разрешения органа, допустившего препарат к обращению. Стандарты ИСО серии 9000, напротив, предусматривают совершенствование качества продукции (услуг) через “петлю качества”.

Значительная часть положений GMP рассчитана на посерийный выпуск продукции: требования в отношении контроля производства, проверки качества готовой продукции, важнейшие документы относятся к конкретным сериям. В стандартах ИСО серийность не играет роли.

В них также не упоминаются чрезвычайно важные для фармацевтического производства моменты: предупреждение загрязнения продукции (перекрестного, микробного, случайного), а также снижение риска перепутывания и пересортицы, в особенности в отношении этикеток и других печатных материалов, используемых в оформлении готовых форм. Отсутствуют требования к производственным помещениям, к валидации технологических процессов, не предусмотрены меры санитарии и гигиены. Нет описания обязанностей специалистов, занимающих ключевые должности.



С другой стороны, в стандартах ИСО имеется ряд моментов, не предусмотренных правилами GMP. Таблица 4 облегчает сопоставление сильных сторон обеих групп требований.

Таблица 4.

#### Сравнение Правил GMP и стандартов ИСО 9000

Сильные стороны Правил GMP	Элементы, более тщательно проработанные в стандартах ИСО
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Описание ключевых постов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цель — повышение эффективности, петля качества</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Меры против контаминации, требования гигиены</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Экономические аспекты: цена качества</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Меры против пересортицы</li> <li>• Требования к помещениям</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Качество маркетинга</li> <li>• Послепродажное обслуживание, мониторинг рынка</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Документация в отношении серий</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Руководство по качеству</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Порядок разрешения к выпуску каждой серии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Качество разработки</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Валидация производственных процессов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Использование статистических методов, метрология</li> </ul>

#### Возможности применения стандартов ИСО серии 9000 в производстве лекарств

На предприятиях отрасли, полностью соблюдающих правила GMP, возможности применения рассматриваемых стандартов ограничены. Они могут, например, использоваться в качестве учебно-методического пособия для общей ориентации персонала. Наибольшую практическую значимость имеет, по-видимому, положение о составлении на каждом предприятии руководства (мануала) по качеству (ИСО 9002, п. 4.2.1.). Будучи подготовленным, такой документ мог бы оказаться полезным не только для уточнения системы управления качеством на данном предприятии и обучения кадров, но и во взаимоотношениях с внешними организациями: с заказчиками, с государственными инспекторами. Правилам составления руководств по качеству посвящен стандарт ИСО 1013. Опубликованы рекомендации по применению этого стандарта в фармацевтическом производстве.

Отдельные западные производители лекарств получили на добро-

вольной основе от независимых организаций сертификаты соответствия стандартам ИСО 9001 - 9002, в дополнение к сертификатам GMP, очевидно рассчитывая тем самым повысить свой имидж в глазах потенциальных клиентов. Однако трудно судить, насколько такая мера может действительно содействовать деловому успеху компании.

Определенные возможности использования стандартов ИСО имеются на предприятиях отрасли, еще не внедривших требования GMP. Для производителей дозированных лекарственных форм, в частности в России, это могло бы быть первым шагом в правильном направлении, в рамках поэтапного перехода к соблюдению правил GMP. При этом недостаток стандартов ИСО серии 9000 - отсутствие требований к зданиям и помещениям - мог бы обернуться преимуществом, поскольку при этом лишается оснований важнейший аргумент против внедрения правил GMP: отсутствие средств на капитальные вложения.

Для производителей субстанций соблюдение стандартов ИСО серии 9000 могло бы рассматриваться как временная альтернатива перехода к работе по правилам GMP, во всяком случае вплоть до утверждения специальных правил GMP для таких предприятий и появления условий для их сертификации по этим правилам.

Значительно шире стандарты ИСО могут применяться производителями дозированных форм во взаимоотношениях с поставщиками исходных материалов и комплектующих изделий - лекарственных субстанций, вспомогательных, упаковочно-укупорочных материалов, этикеток и листовок-вкладышей и т.п. То же самое касается предприятий, выполняющих отдельные технологические или контрольные операции по контракту. Как известно, передача отдельных видов работ субподрядчикам предусмотрена общепризнанными правилами GMP; в профессиональной печати высказываются предположения о том, что такая практика будет расширяться. Наличие у поставщиков и субподрядчиков сертификатов на соответствие стандартам ИСО серии 9000 может значительным образом облегчить и удешевить входной контроль и проверку контрактных работ со стороны основного производителя.

В этой связи следует заметить, что хотя правила GMP для вспомогательных, материалов существуют, для их внедрения может потребоваться немало времени. К тому же в этих правилах учтены положения стандартов ИСО серии 9000, во всяком случае в большей степени, нежели в правилах, предназначенных для производителей ГЛС.

На национальном и международном уровне некоторые положения стандартов ИСО могли бы быть в перспективе включены в Правила GMP при их очередном пересмотре. Это относится, например, к составлению руководства по качеству, к использованию статистических методов.

# **Глава 5.**

## **Регистрация лекарственных средств и лицензирование предприятий по их производству: требования к обеспечению качества в процессе производства**

### **Регистрация фармацевтических продуктов\***

В мировой практике под регистрацией лекарств понимают экспертную оценку документации, отражающей свойства фармацевтических продуктов, являющуюся необходимым условием для введения их (продуктов) в продажу. В России терминология несколько отличается от общепринятой; оценка документации именуется “экспертизой”, регистрация же по существу означает механический акт включения уже одобренных лекарственных средств в специальный перечень (регистр или реестр). В России, в отличие от мировой практики, регистрация распространяется и на фармацевтические субстанции.

Регистрация фармацевтических продуктов является центральным звеном государственного регулирования лекарственного рынка по всем параметрам: по номенклатуре, эффективности, безопасности, качеству, информации для врачей и потребителей и т.д. Вместе с лицензированием производителей, импортеров и дистрибьюторов порядок регистрации служит основой системы обеспечения качества продукции в фармацевтическом секторе экономики.

К заявке на регистрацию фармацевтического продукта прилагается пакет документов (часто именуемый “Регистрационное досье”), содержащий результаты исследований и испытаний препаратов и описание условий их производства. Содержание и объем регистрационного досье, а также методики проведения исследований по его подготовке, устанавливают национальным органом нормативного контроля лекарств. К документам, как правило, прилагаются образцы готовой продукции в товарной (рыночной) упаковке и с окончательной маркировкой; по решению регистрационного органа они могут быть подвергнуты лабораторному анализу на соответствие предлагаемой спонсором спецификации.

---

\* См.. также раздел 1. «Правила GMP и регистрация продуктов».

Для удобства подготовки и рассмотрения регистрационное досье обычно делится на 4 основных раздела, условно именуемых: «Резюме досье» (общая информация о продукте и его производителе); «Качество» (результаты химических, фармацевтических и биологических испытаний, данные о производстве и контроле); «Безопасность» (в основном результаты доклинических исследований: изучение медико-биологических свойств на лабораторных животных, культурах тканей и т.п.) и «Эффективность» (результаты клинических испытаний).

В случае положительной оценки материалов, содержащихся в регистрационном досье, продукт разрешается к сбыту; заявителю (спонсору) выдается регистрационное удостоверение, обычно действительное в течение 5 лет. Удостоверение может быть отозвано или его действие может быть приостановлено в случае изменения условий, на которых он был выдан, например, при изменении условий производства данного препарата, резкого ухудшения его качества, выявления неблагоприятных побочных действий и т.п. По истечении срока действия регистрации спонсор может подать документы на продление этого срока на следующие 5 лет (перерегистрация).

В случае разрешения препарата к продаже важнейшие сведения из раздела «Качество» (условия производства, спецификация готового продукта, срок хранения и др.) и из раздела общей информации (порядок применения, показания, противопоказания и т.п.) автоматически утверждаются. В связи с этим производитель не имеет права отступать от изложенных в досье положений без согласия регистрационного органа. Исключение составляют «незначительные изменения».

Исследования, результаты которых представлены в разделах «Безопасность» и «Эффективность», должны быть проведены с соблюдением правил GLP и GCP, что включает возможность инспекционных и документальных проверок представленных данных. Достоверность материалов раздела «Качество», прежде всего в части условий производства, также может быть проверена в ходе предрегистрационного обследования. Такие обследования все чаще практикуются органами нормативного контроля лекарств индустриальных стран.

В настоящее время разделы «Безопасность» и «Эффективность», как правило, представляются лишь при регистрации препаратов, содержащих новые химические вещества. Согласно широко распространенной практике, воспроизведенные препараты регистрируются на основании т.н. «сокращенной заявки», включающей документацию по качеству, во многих случаях в сочетании с данными по биоэквивалентности. Раздел «Качество» обязателен для всех препаратов, а в отношении дженериков он является единственным. После регистрации нового препарата материалы разделов «Безопасность» и «Эффективность» носят, в основном, архивный характер; раздел «Качество» остается основой поддержания на

заявленном уровне условий производства и контроля в течение всего «жизненного цикла» препарата.

Важнейшим элементом в системе регистрации являются регистрационные требования и методические указания по проведению предрегистрационных исследований и испытаний. Их содержание (в сочетании с ресурсами для приобретения медикаментов) определяет лицо лекарственного рынка той или иной страны.

Требования к заявке на регистрацию воспроизведенных препаратов (содержание и формат заявки и сопровождающих ее материалов о результатах изучения и испытаний препарата и условиях его производства) в рекомендациях ВОЗ, в документах ЕС и России сопоставлены в таблице 5. Необходимо отметить, что включенные в таблицу требования отражают содержание опубликованных нормативных актов, хотя существующая практика может от них отличаться.

Приведенные в таблице данные позволяют сделать следующие выводы: во-первых, регистрационные требования ВОЗ и ЕС близко совпадают. Во-вторых, соответствующие требования Российской Федерации отстают от рекомендаций ВОЗ и нормативных положений ЕС.

Регистрационные требования ВОЗ и ЕС можно суммировать следующим образом:

*«Технологический блок»*

- Описание процессов изготовления фармацевтической субстанции.
- Описание процессов изготовления готовой лекарственной формы.
- Валидация технологических процессов.

*«Контрольно-аналитический блок»*

· Спецификации качества исходных продуктов и полупродуктов в изготовлении фармацевтической субстанции.

- Спецификация качества фармацевтической субстанции.
- Спецификации качества вспомогательных веществ.
- Контроль производства готовой лекарственной формы.
- Спецификация качества готовой лекарственной формы.

· Валидация аналитических методик (для рутинного анализа и для изучения стабильности).

- Результаты анализа производственных серий.

*«Фармацевтический блок»*

- Пояснительная записка к прописи.
- Спецификации качества упаковочных материалов.
- Результаты изучения стабильности.

*Эффективность, безопасность*

- Биоэквивалентность (ЕС).
- Взаимозаменяемость (ВОЗ).

В российских требованиях практически полностью отсутствует «Технологический блок», отсутствуют также многие элементы других разделов.

**Материалы и документы, представляемые вместе с заявкой  
на регистрацию воспроизведенных препаратов**

Материал/документ	ВОЗ	ЕС	Россия
<b>Общая информация</b>			
-информация о заявителе	+	+	+
-описание продукта, категория и т.п.	+	+	+
-регистрационный статус в др. странах: для каждой страны: лекформа, упаковка, дозировка, ограничения	+	+	+
<b>Фармацевтическая субстанция:</b>			
-адреса производства по каждой стадии	+	+	+фирма, страна
-возможные альтерна- тивы источников	+		
-для национальных производств - копия лицензии на производство	+		
-для зарубежных – сертификат GMP	+	+	
-изомеризм, полиморфизм	+		
-растворимость	+	+	
-коэф. Распределения (октанол/вода), pK	+		
-копии спектров (ИК, ЯМР, УФ, масс-спектр)	+	?	
-схема синтеза, сведения об исходных материалах и условиях реакций – описание производств. процесса – контроль процессов и полупродуктов	+ по возможн	+	
-вероятные побочные продукты и продукты деградации	+	+	

- сертификат Европейской фармакопеи	+ по возможн	+	
-спецификация (если фарм. статья достаточна можно приложить её)	+	+	
-результаты анализа серий	2 серии	3-5 серий	
-ссылка на DMF (европейск.)		+	
-валидация методов опр. примесей	для нефармак		
Данные по стабильности	+	+	
<b>Вспомогательные вещества</b>			
-спецификации всех вспомогательных веществ, включая растворители и др., не присутствующие в готовой лекформе, покрытия таблеток, оболочка капсул, красители для маркировки на капсулах	+	+	
<b>Упаковочно-укупорочная система</b>			
-описание системы и всех компонентов (материалов)	+	+	+
- спецификации каждого элемента, контактирующего с лекформой	+	+	
-исследования упаковочных материалов		+	
<b>Пропись</b>			
-пропись типичной серии (загрузка)	+	+	
-пропись на I доз. форму (все вспомогательные вещества, в т.ч. удаляемые в процессе производства)	+		+
-обсуждение функций вспомог. веществ - «фармацевтические исследования»	+	+	

<b>Готовая лекарственная форма</b>			
-адреса производства по каждой стадии	+	+	+
-для национальных производств - копия лицензии	+	+	
-для зарубежных - сертификат GMP	+ типа ВОЗ	+	
-краткое описание технологии, включая стадию упаковки		+	+
-копия регламента			
-протокол I производственной серии	+	+	
-спецификация готовой лекформы	для выпуска и хранения	для выпуска и хранения	для хранения
-валидация аналитических методов	Количественного определения		
- валидация технологических процессов	+	+	
- результаты анализов серий		5 серий	
<b>Стабильность готовой лекарственной формы</b>			
-результаты изучения стабильности в каждой из предлагаемых к регистрации упаковок	+	+	+
-описание методов изучения стабильности	+ методика ВОЗ или ICH		
-валидация аналитических методов (определение количественного содержания, примесей)	+	+	
-сроки и условия хранения	+	+	+
<b>Содержание этикетки</b> (перечень обязат. Данных)	+	+	+



<b>Фармакологические, клинические данные</b>			
-полная информация по фармакологии, токсикологии и клинической эффективности	При необходимости	+	+
-краткая характеристика препарата (SPC)	(формат ВОЗ)	+	+
-инструкция по применению	по возможности	+	+
-листок-вкладыш	по возможности		для безрецептурных
<b>Взаимозаменяемость</b>			
-биоэквивалентность		+	+методика Минздрава России
-обсуждение взаимозаменяемости с учетом методических рекомендаций ВОЗ	+		
-ссылки на качество, стабильность, возможные различия в сенсibiliзирующем потенциале из-за различий в составе вспомогательных веществ	+		
- возможные различия в инструкции по применению, указаниях на этикетке и т.п.	+		

К заявке на регистрацию продуктов, содержащих новые химические соединения, как отмечалось выше, прилагаются, помимо раздела «Качество», также разделы «Безопасность» и «Эффективность»; кроме того, в разделе «Качество» требуется представление ряда дополнительных данных в отношении химических и физических свойств лекарственной субстанции, стабильности, биодоступности, прописи и свойств дозированной формы, использованной в клинических испытаниях и т.п.

Национальные регистрационные системы и требования в различных странах имеют определенные отличия, однако существует четко выраженная тенденция их сближения (гармонизации). Практически полностью гармонизированы требования в странах ЕС, с 1990 г. ведется ра-

бота по согласованию требований между Евросоюзом, США и Японией в рамках Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарств (ICH). Значительная работа (к сожалению, недостаточно последовательно осуществляемая) по сближению регистрационных требований на глобальном уровне проводится в рамках ВОЗ.

Отечественные регистрационные требования и методические указания по подготовке регистрационных материалов за последние годы приблизились к общепринятым в мировой практике, однако как показано на примере раздела «Качество» для дженериков, еще не достигли этого уровня.

### **Лицензирование предприятий по производству лекарственных средств**

Лицензирование производителей фармацевтических препаратов является столь же важным элементом системы обеспечения их качества, как и регистрация продуктов. По мнению многих специалистов, лицензирование даже более важно, поскольку наличие лицензии на производство у заявителя является необходимым условием получения им регистрационных удостоверений на отдельные препараты. Этот взгляд нашел отражение в тексте руководства по GMP ВОЗ: “Зарегистрированные фармацевтические продукты должны изготавливаться только лицензированными производителями” (начало раздела “Общие соображения”).

Производственная лицензия выдается на основе заявления, к которому прилагается описание производственных помещений, оборудования, сведения об организации производства, о руководящих, технических и вспомогательных работниках, а также перечень препаратов, намеренных к производству. Подача заявки сопровождается уплатой денежного сбора. Во многих странах в текст заявки включается обязательство производителя беспрепятственно допускать на предприятие государственных инспекторов для обследований. Важнейшим условием лицензирования фармацевтических производителей является соблюдение ими требований GMP, что устанавливается либо на основе только изучения представленной документации с описанием условий производства, или, чаще всего, с учетом результатов инспекционного обследования.

В лицензии обычно указываются категории препаратов, разрешенных к производству на данном предприятии (или прилагается их перечень). Указываются также фамилии руководителей, ответственных за производство, за контроль качества продукции и за другие ключевые функции (упаковка, маркировка и т.п.). Срок действия лицензии - обычно пять лет. Лицензия может быть отозвана или ее действие может быть приостановлено в случае изменения условий, на которых она была выдана, например, при изменении номенклатуры производимых лекарств, замены ключевых руководителей, резкого ухудшения качества продукции.

Для того, чтобы избежать отзыва или приостановки действия лицензии производитель обязан информировать лицензионный орган (обычно в составе национального органа нормативного контроля лекарств) о намечаемых или уже осуществленных изменениях. Особое место среди преднамеренных изменений условий и организации производства занимает замена специалиста, ответственного за качество. Такая замена может быть осуществлена только по согласованию с лицензионным органом. Это требование обеспечивает руководителю службы качества относительную независимость от вышестоящего руководства предприятия (см. информацию о роли и функциях специалиста, ответственного за качество продукции в разделе о GMP).

В России юридической основой лицензирования является Федеральный закон “О лекарственных средствах” (ст. 15) и подзаконные акты, в частности “Положение о порядке получения разрешения (лицензии) на промышленное производство и реализацию производителями лекарственных средств” от 3 марта 1994 г., которые в настоящее время пересматриваются.

# **Глава 6.**

## **Международные организации, занимающиеся проблемой обеспечения качества медикаментов**

### **Механизмы международного сотрудничества в данной сфере**

Основными направлениями деятельности международных организаций в этой области являются согласование (гармонизация) требований к фармацевтическим продуктам: регистрационных, фармакопейных, правил GMP и т.п. и предоставление странам механизмов взаимного признания результатов контроля в целях совершенствования системы обеспечения качества лекарств и содействия международной торговле ими.

Общемировая тенденция гармонизации норм и требований в фармацевтическом секторе связана, с одной стороны, с практикой государственного регулирования лекарственного рынка на основе национальных подходов, с другой - с международным характером лекарств как товара. Все формы государственного регулирования лекарственного рынка носят национальный характер, так как неразрывно связаны с особенностями законодательства, государственного устройства, структуры органов здравоохранения и фармацевтической службы, традиций, имеющимися ресурсами каждой страны. С другой стороны, лекарства по своей сути являются, пожалуй, одним из самых "международных" товаров. Известно, что медикаменты преодолевают национальные границы почти также легко, как и болезни, для лечения которых они предназначены.

Начиная с 60-х годов, механизмами региональной и глобальной гармонизации были охвачены правила доклинического изучения и клинических испытаний новых препаратов, порядок их регистрации, требования GMP, система инспектирования предприятий отрасли и т.п. В последние годы гармонизация распространяется на оптовую и розничную торговлю, рекламу, организацию последующего контроля качества. В одних областях гармонизация идет очень успешно (программа выбора международных наименований лекарственных субстанций), в других достигнут существенный прогресс (методы оценки эффективности и безопасности лекарств, подходы к обеспечению их качества, принципы продвижения в продажу); по некоторым направлениям (ценообразование) сближения достичь не удается.

В настоящее время под гармонизацией правил оценки лекарств и требований к ним понимается процесс, осуществляемый в рамках международного сотрудничества в соответствии с определенными правилами

ми. При этом можно выделить два основных направления. Одно идет от интересов охраны здоровья потребителей. В этом случае опыт передается от одних стран, продвинувшихся вперед в данной области, другим, готовым этот опыт воспринять. Существенным элементом при этом является механизм международной экспертной оценки того, что именно нужно передавать. При необходимости, странам-реципиентам опыта может быть оказана методическая помощь в его освоении. В этом случае возможно частичное использование рекомендованных нормативов. Наиболее типичный пример такого подхода - сотрудничество в рамках ВОЗ.

В основе другого подхода лежат экономические интересы. Такой подход предполагает наличие примерно равного уровня национальных требований; при этом, соответственно, речь не идет об улучшении национальной практики. Основная цель в этом случае - ослабить или снять нетарифные барьеры (т.е. связанные не с таможенными пошлинами, а с различиями в стандартах, требованиях и т.п.) в международной торговле.

Эта цель может быть достигнута двумя путями: либо соглашением о взаимном признании существующих национальных требований (пример РИС), либо совместной выработкой новых, общих стандартов и их совместного использования взамен национальных. При этом, как правило, страны используют гармонизированные нормативы полностью, по принципу "Все или ничего". На последнем принципе функционируют Европейская фармакопейная комиссия, система регистрации фармацевтических продуктов ЕС и ИСН.

Можно также рассматривать в качестве гармонизации одностороннее заимствование передового зарубежного опыта с целью приблизить национальные требования к международно признанным. На этом пути могут быть достигнуты ощутимые результаты при условии наличия в стране эффективного национального механизма экспертной оценки того, что именно подлежит заимствованию. В отсутствие этого механизма одностороннее заимствование зарубежного опыта неизбежно будет носить случайный, субъективный характер, определяться не столько интересами дела, сколько мнениями и вкусами отдельных специалистов, психологической готовностью руководящих структур к переменам.

Особая роль международного сотрудничества в области проверки соблюдения правил GMP в отношении импортируемой продукции вытекает из следующих соображений. Очевидно, что почти всегда прямое инспектирование зарубежных предприятий связано со значительными осложнениями, прежде всего потому, что инспектор и производственное предприятие разделены государственной границей. Существуют следующие механизмы для того, чтобы удостовериться в соблюдении правил GMP зарубежными предприятиями:

- Прямое инспектирование зарубежных поставщиков. Им пользуются США, Великобритания, Австралия, некоторые другие страны в отношении тех государств, которые допускают иностранных инспекторов.

· Двухсторонние соглашения о взаимном признании результатов инспектирования. На их основе стороны отказываются от инспектирования предприятий-экспортеров в обеих странах своими силами; вместо этого они обмениваются протоколами обследования своих национальных производителей и признают протоколы другой стороны наравне со своими собственными. Соглашениям этого типа предшествует взаимное ознакомление с постановкой инспекционной работы, в результате чего обе стороны получают уверенность в достаточной надежности системы контроля у торгового партнера. Недостатком этой формы сотрудничества является длительный и трудоемкий процесс заключения соглашений, каждое из которых охватывает лишь одного торгового партнера.

· Многосторонние соглашения о взаимном признании результатов инспектирования. В настоящее время существует несколько таких соглашений: PIC, Система ВОЗ удостоверения качества лекарств в международной торговле, порядок контроля в рамках ЕС. К последней системе присоединяются США и некоторые другие страны.

### **Всемирная организация здравоохранения**

Наиболее широкое международное сотрудничество в данной области осуществляется в рамках ВОЗ. Участие в нем открыто для любого государства-члена Организации (в настоящее время членами ВОЗ являются 193 страны). В соответствии с Уставом (Конституцией) ВОЗ, принятом в 1946 г., в функции Организации входит, в частности, установление международных стандартов, в первую очередь, в отношении пищевых, лекарственных, биологических и других продуктов. Нормативные документы ВОЗ не являются обязательными; характер их использования (обязательный, рекомендательный и т.п.) определяется на национальном уровне, т.е. по решению каждого государства-члена Организации.

Из материалов ВОЗ по гармонизации требований к лекарственным препаратам следует отметить правила GMP и GCP, рекомендации в отношении порядка регистрации фармацевтических продуктов, методики изучения их стабильности и биоэквивалентности, инспектирования предприятий по производству медикаментов и сети их распределения, Международную фармакопею, международные биологические стандарты. Значительная часть материалов ВОЗ в данной области касается как новых, так и воспроизведенных препаратов; ряд рекомендаций сформулирован в основном применительно к воспроизведенным фармацевтическим и биологическим продуктам. Эти рекомендации в меньшей степени распространяются на новые, оригинальные средства.

В 1969 г. ВОЗ предложила странам-членам применять Систему (схему) удостоверения качества лекарств в международной торговле, основанную на правилах GMP. В настоящее время в Системе участвуют около 140 стран мира. Эта система - административный инструмент, требую-

щий от каждой страны-участницы, при запросе заинтересованной в торговле коммерческой структуры, подтвердить компетентному уполномоченному органу другой страны-участницы, что:

- размещение на рынке данного лекарственного средства санкционировано в соответствии с юрисдикцией страны-заявителя;
- на предприятии, производящем данное лекарственное средство, регулярно проводятся инспекции, устанавливающие, что производитель соблюдает надлежащую производственную практику (правила GMP), отвечающие требованиям ВОЗ или эквивалентные им;
- вся информация о лекарственном средстве, включая маркировку, представленная на рассмотрение, в данный момент санкционирована в стране, проводящей сертификацию.

Очевидные преимущества Системы: легкость вступления и широкий географический охват сопряжены с недостатком - отсутствием гарантии надежности системы контроля у партнеров, поскольку схема ВОЗ основана на самооценке и не допускает возможностей внешней проверки работы инспекторов или производителей. Необходимо подчеркнуть, что ВОЗ не выдает удостоверений (сертификатов); Организация лишь предоставляет заинтересованным странам формат двухстороннего сотрудничества.

В рамках Системы сертификации лекарственных средств для международной торговли ВОЗ страна-экспортер лекарств осуществляет на национальном уровне следующие основные взаимосвязанные виды деятельности:

- регистрация лекарственных средств;
- лицензирование производителей и оптовых поставщиков лекарственных средств;
- производство лекарственных средств в соответствии с надлежащей производственной практикой (GMP);
- управление качеством лекарственных средств;
- независимое инспектирование предприятий и оценка выполнения надлежащей производственной практики;
- выдача сертификатов по установленной форме;
- расследование рекламаций и уведомление соответствующих органов о серьезных дефектах качества лекарственных средств и связанной с их применением потенциальной опасности.

Все остальные направления работы являются сопутствующими и подчинены основным видам деятельности. Например, аккредитация испытательных лабораторий (центров) проводится с целью повышения эффективности контроля качества лекарственных средств.

Страна-импортер запрашивает сертификаты и использует их на этапе регистрации новых препаратов, а при необходимости - также и в пост-регистрационный период - для решения возникающих вопросов в части качества, упаковки, маркировки, стабильности и т.п.

Для большинства стран мира, в том числе для стран СНГ, не использующих другие механизмы удостоверения качества экспортируемых лекарств, участие в Системе сертификации ВОЗ и выполнение ее положений является необходимым условием интеграции в мировой фармацевтический рынок, с точки зрения как обеспечения качества импортируемых медикаментов, так и поддержки экспорта своей продукции. Россия планирует присоединиться к Системе в 2001 г.

В 1991-92 годах деятельность ВОЗ в Европейском регионе была в значительной степени переориентирована на удовлетворение потребностей бывших соц. стран. В частности, открыта специальная программа по фармацевтическим препаратам для СЦВЕ. Одновременно ВОЗ начала проводить политику «сближения» с другими международными организациями, с целью привлечения дополнительных средств для реализации своих программ и координации помощи странам, оказываемой по разным каналам. В этих целях была создана межагентская координационная фармацевтическая группа из представителей ВОЗ, ЕС, ЮНИСЕФ и Мирового банка. В результате многие страны, в частности западно-европейские, расширили свои добровольные взносы в бюджет ВОЗ на эти цели. Наряду с этим Евросоюз и Совет Европы предоставили представителям СЦВЕ возможность участия в своей работе (программы ТАСИС, CADREAC, см. ниже).

В рамках Европейского регионального бюро Организации в г. Копенгагене с 1995 г. имеется проект содействия реформам фармацевтического сектора в России. Тематика проекта предусматривает, в частности, оказание помощи Минздраву России во внедрении правил GMP, в подготовке инспекторов и т.п.

### **Конвенция по фармацевтическим инспекциям**

Полное название этого международного соглашения можно перевести как «Конвенция по взаимному признанию инспекционных обследований в отношении производства фармацевтических продуктов\*». На практике обычно используется более короткое название «Конвенция по фармацевтическим инспекциям». Целью ее является устранение препятствий в международной торговле медикаментами, связанных с различными национальными подходами к проверке соблюдения правил GMP. Подписана Конвенция была в октябре 1970 г. в г. Женеве, Швейцария, всеми десятью странами\*\* ЕФТА. Конвенция вступила в силу в следующем, 1971 году.

---

\* *Convention for the Mutual Recognition of Inspections in Respect of Manufacture of Pharmaceutical Products.*

\*\* *Австрия, Великобритания, Дания, Исландия, Лихтенштейн, Норвегия, Португалия, Финляндия, Швейцария, Швеция.*



Подписанию Конвенции предшествовали многочисленные технические совещания, в результате которых стороны пришли к заключению о том, что хотя порядок инспектирования предприятий отрасли и применяемые требования в каждой стране различны, в каждой из них гарантирована достаточная, примерно равная степень надежности системы обеспечения качества фармацевтической продукции.

Длительное время Конвенция функционировала весьма успешно. Основными направлениями ее деятельности были: дальнейшее сближение стандартов и требований к фармацевтическому производству, повышение квалификации инспекторов на основе выработки единых подходов к обследованиям, прием новых стран-участниц. На основе рекомендаций ВОЗ и документов Европейского сообщества в рамках Конвенции были разработаны единые требования GMP, получившие широкую известность за пределами Европы. Подготовка и переподготовка инспекторов осуществлялась в форме как семинаров, так и совместных обследований предприятий фармацевтической промышленности группами специалистов из различных стран, что позволяло последним перенимать опыт друг друга и вырабатывать общие методы проверок.

После подписания Конвенции к ней присоединились Венгрия, Ирландия, Румыния, ФРГ, Италия, Бельгия, Франция, а из неевропейских стран - Австралия. Следует отметить, что Венгрия и Румыния вступили в 70-х годах, еще будучи членами СЭВ. Вплоть до начала 90-х годов к Конвенции могло присоединиться любое государство, имеющее фармацевтический инспекторат соответствующего уровня.

В 1993 г. в работе Конвенции возникли непредвиденные осложнения, в связи с тем, что ее важнейшие функции оказались в противоречии с директивами Европейского сообщества, членами которого являются такие важные участницы Конвенции, как Германия, Великобритания, Италия, Франция. Неожиданно оказалось, что Конвенция в полном составе не может ни нормально функционировать, ни расширяться.

В 1995 г. был найден временный выход из этого положения. Было предложено считать, что одновременно с Конвенцией (фактически же вместо нее) действует новое соглашение: т.н. Схема сотрудничества по фармацевтическим инспекциям\*. Цели и функции Схемы могут быть теми же, что и у Конвенции, однако участвующими сторонами считаются уже не государства, а инспектораты по проверке соблюдения правил GMP соответствующих стран. В такой форме соглашение как будто не противоречит директивам ЕС, даже если работа будет продолжаться практически без изменений. Схема официально вступила в действие в ноябре 1995 г. С этого момента все мероприятия стали проводиться как бы одновременно Конвенцией и Схемой, что позволяет использовать как старый, так и новый механизмы участия стран.

---

\* *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S).*

К Схеме сотрудничества присоединяются новые участники, в т.ч. не входившие в Конвенцию. В последние годы в Схеме принимают участие инспектораты 15 стран (Австралии, Бельгии, Венгрии, Голландии, Дании, Ирландии, Исландии, Лихтенштейна, Норвегии, Румынии, Словакии, Финляндии, Франции, Чешской республики, Швеции и Швейцарии). С 1998 г. участвует Испания, с 2000 г. - Сингапур. Рассматриваются заявки профильных организаций Канады, Эстонии, Латвии и ряда других стран. Выразили намерение участвовать специалисты Словении. В Польше и Южной Африке готовятся заявки о вступлении. Предполагается, что другие страны-участницы Конвенции, например Австрия, Великобритания, со временем присоединятся к схеме, после чего саму Конвенцию можно будет упразднить.

Присоединение РФ к Конвенции предусматривалось Постановлением Правительства от 26 декабря 1991 г. № 68. В последующие годы этот пункт, также, как многие другие разделы Постановления, оказался забытым. Предложение о присоединении России было направлено в Секретариат Конвенции только в 1998 г. В настоящее время это обращение рассматривается.

### **Европейский союз\***

Это региональное объединение включает 15 государств Западной Европы, в которых проживает свыше 350 млн. человек. Это самый большой рынок в мире. Интеграция экономик западно-европейских стран началась в 1951 году с создания Европейского объединения угля и стали. В 1957 г. 6 стран\*\* подписали Римский договор об образовании Европейского экономического сообщества (в дальнейшем Европейское сообщество, Европейский союз). В настоящее время в рамках ЕС достигнуты значительные успехи в сближении регистрационных требований к фармацевтическим продуктам, правил GMP, GLP, GCP, правил оптовой торговли, в координации процедуры оценки и разрешения к сбыту таких продуктов, а также во взаимном признании результатов регистрации фармацевтических продуктов, инспекционных обследований по проверке соблюдения правил GMP.

Координируется деятельность в области фармаконадзора, рекламирования, контроля цен, а также защиты окружающей среды и во многих других областях. Препараты, экспортируемые и импортируемые в пределах Сообщества, не подвергаются переконтролю после пересечения гра-

---

\* При подготовке этого, а также следующего разделов использованы материалы книг «Лицензирование в Европейском союзе» и «Надлежащая производственная практика лекарственных средств» - см. рекомендованную литературу.

\*\* Бельгия, Нидерланды, Люксембург, Италия, Франция, ФРГ.

нии. За последние годы объем рынка лекарств расширился за счет вхождения в ЕС трех новых государств (Австрия, Швеция и Финляндия), введены новые процедуры регистрации лекарственных препаратов, усовершенствована их патентная защита, подписаны соглашения о взаимном признании требований GMP с Австралией, Канадой, Новой Зеландией и США (см. ниже), готовятся аналогичные соглашения со Швейцарией и с Японией.

Законодательной базой нормирования требований и форм контроля в данной области являются директивы Сообщества, имеющие наднациональный характер, т.е. обязательные для исполнения в странах-членах ЕС. Перечень основных директив приведен ниже. Законодательство ЕС в этой области развивалось и совершенствовалось начиная с 1965 г.; при этом преследуются две основные цели - защита здоровья населения и обеспечение свободного движения фармацевтической продукции на общем внутреннем рынке ЕС. Согласовывались законодательные положения государств ЕС по различным вопросам контроля за лекарственными препаратами: испытаний, производства, критериев оценки, регистрации.

Основные нормативные и методические документы содержатся в сборнике из пяти томов, озаглавленном «Правила контроля за лекарственными препаратами в Европейском Сообществе». В сборник вошли законодательные акты в виде директив и постановлений; информация для подающих заявки на регистрацию лекарственных препаратов (с описанием процедур по лицензированию, определением содержания и формы документов, сопровождающих заявки); руководства по оценке качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов для человека, руководства по проведению доклинических и клинических испытаний лекарственных препаратов; руководство по надлежащей производственной практике лекарственных препаратов и другие документы. При этом следует отметить, в частности, что объем пакета нормативных и методических документов по подготовке и представлению регистрационных материалов измеряется сотнями страниц, что несравнимо по степени детализации с российскими требованиями в данной области.

Одним из базовых документов является Директива Совета ЕС 65/65/ЕЕС от 26 января 1965 г. «О сближении законодательных положений, правил и административных мер в отношении лекарственных препаратов». Основная цель директивы состоит в определении общих положений и правил регистрации лекарственных препаратов и контроле за ними после поступления в продажу. Статьей 3 директивы запрещается продажа лекарственных препаратов, не имеющих регистрационного сертификата (торговой лицензии), выданного компетентными уполномоченными органами стран ЕС.

Заявки на регистрацию должны сопровождаться рядом документов и подробных отчетов (ст. 4), содержащих данные о различных характери-

стиках лекарственного препарата и результатах его испытаний. Кроме данных о производителе или лице, ответственном за поступление лекарственного препарата в продажу, и названия лекарственного препарата, эти документы должны содержать: количественные и качественные характеристики всех составных веществ лекарственного препарата; описание метода изготовления лекарственного препарата; терапевтические показания, противопоказания и побочные эффекты; лекарственную форму, сведения о дозе, способе введения, сроках хранения (с указанием необходимых мер предосторожности при введении пациентам, хранении, обращении с отходами, а также мер, исключающих возможность загрязнения окружающей среды); описание производственных и контрольных методов; документ, свидетельствующий о наличии лицензии у производителя лекарственных препаратов в своей стране; копии регистрационных удостоверений на лекарственный препарат, полученных в государствах ЕС или других странах; копии документа, именуемого «Краткая характеристика лекарственного препарата» и копии аннотаций-вкладышей в упаковку, рассматриваемые или утвержденные компетентными органами государств ЕС; сведения об отказе в выдаче торговой лицензии в ЕС или в других странах и причинах отказа. Должны быть приложено образцы в торговой упаковке или в макетах ее.

В этой же статье отмечается, что можно не предоставлять результаты фармакологических, токсикологических и клинических испытаний, если заявитель может доказать, что: лекарственный препарат по сути аналогичен препарату, уже лицензированному в этой стране; или представить библиографические ссылки, свидетельствующие о том, что медицинское применение составных веществ лекарственного препарата хорошо установлено, признана их эффективность и безопасность; или доказать, что лекарственный препарат аналогичен препарату, который был лицензирован в ЕС не менее 6 лет тому назад и продается в том же государстве ЕС, куда подается заявка. Данной директивой запрещается принятие отрицательных решений по лекарственным препаратам на других основаниях (ст. 21).

В директиве ограничивается время, отводимое контрольным органам на рассмотрение заявок, до 210 дней (ст. 7).

Срок действия регистрационного сертификата составляет 5 лет и для его продления владельцу необходимо подать заявку не позже чем за 3 месяца до истечения этого срока. При рассмотрении заявки на продление срока действия сертификата основное внимание должно уделяться данным по фармаконадзору и другой информации по постоянному контролю за лицензированными лекарственными препаратами (ст. 10).

Административным органом, осуществляющим важнейшие функции в области проведения оценки и осуществления контроля за лекарственными препаратами в Европейском союзе является ЕМЕА. Агентство проводит оценку лекарственных препаратов, предназначенных для

лечения человека или для применения в ветеринарии, осуществляет надзор за ними и отвечает за координированное использование научного потенциала, имеющихся в распоряжении государств Европейского Союза. На основании заключения Агентства Комиссия ЕС утверждает регистрационные удостоверения на новые перспективные лекарственные препараты, а в случае разногласий между странами ЕС по вопросам, касающимся лекарственных препаратов, выносит и арбитражные решения.

В основные задачи Агентства входят:

- обеспечение национальных и общесоюзных учреждений ЕС лучшей научно-консультативной помощью по вопросам качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов;

- создание многонациональной научной экспертизы путем мобилизации имеющихся национальных научных ресурсов для создания единой системы оценки лекарственных препаратов посредством централизованной и децентрализованной процедур регистрации;

- разработка быстрых, четких и эффективных процедур по регистрации, контролю и, в соответствующих случаях, изъятию используемых лекарственных препаратов в странах ЕС;

- консультирование компаний по вопросам проведения различных тестов и испытаний, необходимых для подтверждения качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов;

- координирование проверок по соблюдению производителями и разработчиками лекарственных препаратов требований GLP, GCP, GMP;

- усиление контроля за существующими лекарственными препаратами путем координации деятельности национальных органов, отвечающих за проведение фармакологического надзора и инспекций;

- создание необходимых баз данных и средств телекоммуникации для обеспечения более рационального применения лекарственных препаратов.

С 1995 г. используются две новые процедуры регистрации лекарственных препаратов, которые обеспечивают быстрый доступ лекарств на рынки всего Союза. В соответствии с централизованной процедурой оценка производится Европейским агентством и признается затем странами-членами ЕС. При децентрализованной процедуре регистрация осуществляется одной страной, после чего другие страны признают эту регистрацию как свою собственную.

### *Сотрудничество с государствами Центральной и Восточной Европы*

В сотрудничестве в рамках Европейского Союза участвуют, помимо стран-членов ЕС, также 10 государств Центральной и Восточной Европы, подавших заявку на вступление в Евросоюз и заключивших соглашение об ассоциированном статусе. С 1997 г. действует Соглашение об участии в работе ЕС компетентных органов по регистрации лекарствен-

ных препаратов Болгарии, Чехии, Эстонии, Венгрии, Латвии, Литвы, Польши, Румынии, Словакии и Словении (CADREAC\*).

Представители государств - участников CADREAC присутствуют в качестве наблюдателей в рабочих группах ЕМЕА и Комиссии ЕС. Принята программа подготовки специалистов из стран Центральной и Восточной Европы на базе этих организаций. Чехия, Словакия и некоторые другие страны признают в одностороннем порядке регистрацию лекарственных препаратов, выданной в ЕС по централизованной процедуре. Эти страны делают многое для выполнения условий членства; они активно реформируют свою экономику и нормативно-правовую систему с тем, чтобы приблизить их к Европейской практике и облегчить тем самым вступление в Союз. Одновременно они укрепляют систему обмена информацией между собой, в частности, через Интернет. Предполагается, что первая группа стран будет принята в Евросоюз в 2002 году; вступление других стран будет продолжаться до 2010 года.

К деятельности ассоциации CADREAC могут присоединиться другие страны, намеренные вступать в ЕС (Хорватия, Македония, Кипр и др.). Кроме того, в настоящее время обсуждаются планы создания Пан-Европейского регуляторного форума с участием стран-членов CADREAC, Европейской комиссии, некоторых государств СНГ, а также Турции, для обсуждения проблем законодательства, регулирующих механизмов, использования рекомендаций ИЧН, обмена информацией в рамках организуемых ВОЗ Международных конференций органов по контролю лекарств.

### ***Соглашение по GMP между ЕС и США***

В ноябре 1995 г. в испанском городе Севилья состоялось первое совещание т.н. «Транс-атлантического бизнес-диалога» (TABD), призванного активизировать переговоры между ЕС и США о расширении торговли. Год спустя в рамках «Диалога» на совещании в Чикаго (США) была достигнута принципиальная договоренность о разработке соглашения относительно взаимного признания результатов проверки соблюдения правил GMP.

Преимущества такого соглашения очевидны. Американской стороне оно бы позволило отказаться от дорогостоящего инспектирования многочисленных Западно-европейских поставщиков. Страны ЕС смогли бы сократить затраты на посерийный контроль импортируемых из США препаратов, осуществляемый в соответствии с установленным в 1995 году порядком для всей фармацевтической продукции, производимой за пределами Сообщества.

---

*\* Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in European Union Associated Countries*

С учетом важности проблемы Чикагская встреча была проведена на достаточно высоком уровне. Со стороны ЕС в ней участвовал Комиссар по торговле Европейской Комиссии Леон Бриттан, со стороны США - ответственные работники FDA, а также большая группа других государственных чиновников. Промышленность была представлена высшими руководителями 35-ти европейских и американских фармацевтических компаний, выпускающих препараты различных категорий.

Участники совещания признали принцип эквивалентности требований в качестве основы такого соглашения. Было также решено установить период, в течение которого стороны смогли бы убедиться в эффективности систем контроля, существующих по обе стороны Атлантики. Необходимо пояснить, что эквивалентность в данном случае означает примерно равную степень обеспечения качества лекарственных препаратов, она может быть достигнута применением различных организационных подходов.

Переход от «договоренности в принципе» к конкретному соглашению потребовал многочисленных согласований. Основным препятствием к достижению окончательного соглашения в области GMP стали сомнения американских участников в надежности обследований, осуществляемых в Европе силами инспекторов из менее развитых стран, таких как Испания, Португалия, Греция. Разногласия также касались включения инспектирования перед регистрацией (в США - одобрением) новых препаратов.

В результате длительных переговоров межотраслевое, т.н. «рамочное» соглашение было подписано лишь в 1998 г. В приложении к нему, касающемся фармацевтического сектора (т.н. «секторальном»), изложены условия взаимного признания результатов проверки соблюдения правил GMP. Это приложение предусматривает установление трехлетнего переходного периода, в течение которого стороны будут обмениваться протоколами обследований по проверке соблюдения правил GMP, как предрегистрационных, так и периодических. Соглашение распространяется также на производство фармацевтических субстанций.

Для решения оперативных вопросов создается совместный секторальный комитет, состоящий из представителей всех заинтересованных государств. Комитет должен составить перечень национальных органов по контролю лекарств стран-участниц соглашения, признаваемых достаточно компетентными в части обследований и принятия необходимых мер по устранению выявленных недостатков в области GMP. Такая оценка касается лишь европейских стран, поскольку компетентность FDA не ставится под сомнение.

По окончании переходного периода, т.е к 2001 году, стороны обязуются взаимно признавать протоколы инспектирования контрольных органов, признанных «эквивалентными» друг другу, что позволит отказаться от перекрестных обследований и посерийного контроля импортируе-

мых медикаментов. Органы по контролю лекарств стран, не признанные достаточно компетентными, должны будут привлекать к своим обследованиям специалистов из государств, включенных в перечень «эквивалентных», т.н. суррогатных инспекторов FDA.

Каждую серию фармацевтических продуктов, являющихся объектом торговли между странами ЕС в США, предполагается сопровождать сертификатами по форме, предусмотренной Системой сертификации ВОЗ в отношении качества медикаментов в международной торговле. При этом, учитывая различия между ЕС и США в текстах правил GMP и в порядке одобрения препаратов к использованию и продаже, в сертификатах будет указано, что продукт соответствует требованиям регистрационного удостоверения.

Важность данного соглашения определяется тем, что оно действует в рамках суммарного лекарственного рынка, насчитывающего более полумиллиарда человек. Оно также представляет интерес, поскольку основано на сочетании многостороннего (в рамках ЕС) и двухстороннего международного сотрудничества в области обеспечения качества.

### ***Нормативные документы Евросоюза***

Основные нормативные документы Европейского союза в области регулирования лекарственного рынка:

#### ***По разделу регистрации лекарственных препаратов***

**Директива Совета 65/65/ЕЕС** от 26 января 1965 г. о сближении законодательных положений, правил и административных мер в отношении лекарственных препаратов (с внесенными поправками согласно Директивам 83/570/ЕЕС, 87/21/ЕЕС, 89/341/ЕЕС и 93/39/ЕЕС).

**Директива Совета 75/318/ЕЕС** от 20 мая 1975 г. о сближении законов государств ЕС в отношении аналитических, фармакотоксикологических и клинических норм и протоколов по испытанию лекарственных препаратов.

**Директива Совета 75/319/ЕЕС** от 20 мая 1975 г. о сближении законодательных положений, правил и административных мер в отношении лекарственных препаратов.

**Директива Совета 78/25/ЕЕС** от 12 сентября 1977 г. о сближении законодательных положений в отношении красителей, которые могут добавляться к лекарственным продуктам.

**Директива Совета 83/570/ЕЕС** от 26 октября 1983 г. содержит поправки к Директивам 65/65/ЕЕС, 75/318/ЕЕС и 75/319/ЕЕС.

**Директива Совета 89/341/ЕЕС** от 3 мая 1989 г., вносящая поправки в Директивы 65/65/ЕЕС, 75/318/ЕЕС и 75/319/ЕЕС.



**Директива Совета 89/342/ЕЕС** от 3 мая 1989 г., расширяющая сферу действия Директив 65/65/ЕЕС и 75/319/ЕЕС в отношении иммунологических медицинских препаратов.

**Директива Совета 89/343/ЕЕС** от 3 мая 1989 г., расширяющая сферу действия Директив 65/65/ЕЕС и 75/319/ЕЕС в отношении радиофармацевтических препаратов.

**Директива Совета 89/381/ЕЕС** от 14 июня 1989 г., расширяющая сферу действия Директив 65/65/ЕЕС и 75/319/ЕЕС в отношении препаратов, полученных из человеческой крови и плазмы.

**Директива Совета 92/73/ЕЕС** от 22 сентября 1992 г., расширяющая сферу действия Директив 65/65/ЕЕС и 75/319/ЕЕС в отношении гомеопатических препаратов.

**Директива Совета 93/41/ЕЕС** от 14 июня 1993 г., отменяющая Директиву 87/22/ЕЕС о сближении законодательных положений, правил и административных мер в отношении выпуска в продажу лекарственных препаратов, получаемых методами высокой технологии, в частности методами биотехнологии.

**Постановление Совета № (ЕЕС) 2309** от 22 июля 1993 г. об установлении процедур разрешения к использованию лекарственных продуктов для медицины и ветеринарии, надзора за ними и о создании Европейского агентства по оценке лекарственных препаратов.

*По разделу введения правил (кодексов) профессиональной практики*

**Директива Совета 86/609/ЕЕС** от 24 ноября 1986 г. о сближении законов, правил и административных мер в отношении защиты животных, используемых в экспериментах и иных научных целях.

**Директива Совета 87/18/ЕЕС** от 18 декабря 1986 г. о сближении законов, правил и административных мер в отношении применения принципов надлежащей лабораторной практики и проверки их применения к испытаниям химических субстанций.

**Директива Совета 88/320/ЕЕС** от 9 июня 1988 г. об инспектировании и проверке соблюдения принципов надлежащей лабораторной практики (GLP).

**Директива Совета 90/18/ЕЕС** от 18 декабря 1989 г., приводящая в соответствие с техническим прогрессом приложение к Директиве 88/320/ЕЕС.

**Директива Комиссии 91/356/ЕЕС** от 13 июня 1991 г., устанавливающая основные принципы и правила надлежащей производственной практики для человека.

**Директива Совета 92/25/ЕЕС** от 31 марта 1992 г. об оптовом распределении лекарственных препаратов для человека.

**Директива Совета 85/374/ЕЕС** от 25 июля 1985 г. о сближении законодательных положений, правил и административных мер в отношении ответственности за выпуск некачественных продуктов.

**Директива Совета 89/105/ЕЕС** от 21 декабря 1988 г., касающаяся гласности относительно мер по регулированию цен на лекарственные препараты для человека и о включении их в сферу действия государственной системы медицинского страхования.

**Директива Совета 92/26/ЕЕС** от 31 марта 1992 г. касательно классификации лекарственных препаратов для человека по категориям отпуска.

**Директива Совета 92/27/ЕЕС** от 31 марта 1992 г. о маркировке лекарственных препаратов для человека и о листках-вкладышах.

**Директива Совета 92/28/ЕЕС** от 31 марта 1992 г. о рекламировании лекарственных препаратов для человека.

### **Совет Европы**

Совет Европы является региональной межправительственной организацией, занимающейся гуманитарными проблемами: правами человека, здравоохранением и т.п. В этом - отличие Совета Европы от Европейского союза, экономического объединения, реализующего задачу обеспечения свободного движения товаров, услуг, капиталов и граждан в пределах союзной территории. Несмотря на разницу в ориентации двух объединений, в сфере регулирования лекарственного рынка между ними существует тесное взаимодействие (рис. 2).

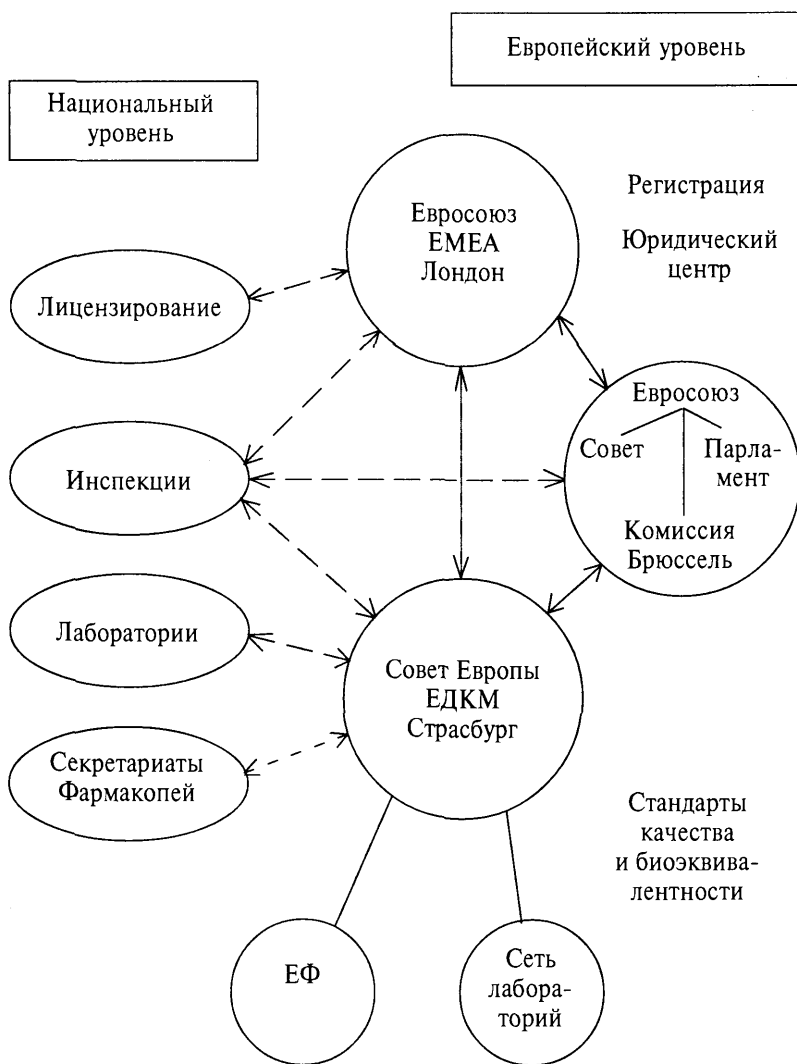
Европейский департамент качества медикаментов возник в структуре Совета Европы в 1994 г. в результате слияния Секретариата Европейской Фармакопеи с вновь образованной Программой ЕС по сотрудничеству официальных контрольно-аналитических лабораторий. Еще раньше (в 1991 г.) к ЕФ присоединилась Программа биологической стандартизации Евросоюза. Это присоединение было основано на принципе дополнительности: основную часть финансирования (65%) обеспечил Евросоюз, а организационно-методическая база была предоставлена Европейской фармакопеей. Таким образом, в настоящее время Департамент состоит из трех компонентов: ЕФ, Программа биологической стандартизации и Сеть официальных лабораторий по контролю медикаментов.

Важнейшая и старейшая составная часть Департамента - ЕФ, функционирующая на основе Конвенции о разработке Европейской фармакопеи (подписана 22 июля 1964 г. в Страсбурге, Франция, представителями 8-ми стран\*). В настоящее время членами Конвенции являются 26

---

\* Бельгия, Великобритания, Италия, Люксембург, Нидерланды, Франция, ФРГ, Швейцария.

**Координация деятельности Совета Европы и ЕС  
в области обеспечения качества лекарств**



*Источник:*

*брошюра European Department for the Quality of Medicines Council of Europe.*

стран-членов Совета Европы\* и одно государство, не входящее в Совет (Босния-Герцеговина). В качестве коллективного члена в Конвенцию входит Комиссия Европейских Сообществ (Секретариат ЕС). В работе Европейской фармакопеи принимают участие в качестве наблюдателей представители 16 стран\*\* и ВОЗ.

Текущее, третье издание ЕФ содержит описание более чем 250 общих аналитических методов и испытаний, раздел статистической обработки результатов анализов, а также требования к используемым реактивам (свыше 800 наименований). В ЕФ включено более 1450 индивидуальных статей на лекарственные субстанции - синтетические, биологические (вакцины, в том числе и ветеринарные), получаемые биотехнологическим путем (гормоны, некоторые вакцины), препараты из природного сырья (минерального, растительного), радиофармацевтические препараты, а также вспомогательные вещества, упаковочно-упорочные материалы и контейнеры для упаковки дозированных лекарственных форм в розничной торговле.

Требования к готовым препаратам ограничиваются общими (групповыми) статьями на все основные виды дозированных лекарственных форм, от таблеток и капсул до ингаляций и медицинских премиксов. В соответствии со второй частью приложения к Директиве Евросоюза 75/318 ЕЕС эти требования обязательны для обращающихся на рынке Сообщества готовых препаратов вне зависимости от содержащихся в них лекарственных субстанций. Частных статей на дозированные формы ЕФ не разрабатывает.

Начиная с 1990 г. в ряд статей на субстанции, прежде всего биологического и биотехнологического происхождения, включаются требования в отношении процесса производства, например, в части исходных материалов, технологии, валидации, постадийного контроля и т.п. Соблюдение этих требований не может быть полностью проверено путем испытания готовой продукции; здесь необходимы дополнительные меры контроля в форме ознакомления с производственной документацией, инспекционных обследований.

Секретариат ЕФ рассылает по запросам заинтересованных лабораторий свыше 1000 наименований стандартных образцов для анализа. Эти образцы рекомендуется использовать в качестве рабочих стандартов, что позволяет избежать трудоемкой работы по калибровке рабочих стандартов по международным. ЕФ тесно сотрудничает с ВОЗ и с ведущими национальными фармакопейными программами в изготовлении стандарт-

---

\* Присоединились к Конвенции: Австрия, Венгрия, Греция, Дания, Ирландия, Исландия, Испания, Кипр, Македония, Норвегия, Португалия, Словакия, Словения, Турция, Финляндия, Хорватия, Чехия, Швеция.

\*\* Австралия, Албания, Алжир, Болгария, Канада, Китай, Латвия, Литва, Малайзия, Марокко, Польша, Румыния, Сирия, Тунис, Украина, Эстония.

ных образцов. Биологические стандарты ЕФ калибруются по стандартным образцам ВОЗ. В последние годы заинтересованным лабораториям предоставляются также ИК-спектры сравнения.

Европейская фармакопейная комиссия состоит из представителей всех 26 стран-участниц Конвенции о разработке ЕФ. Комиссия собирается три раза в год (в марте, июне и ноябре) в г. Страсбурге. Национальные делегации, состоящие из руководителей фармакопейных органов соответствующих стран, не могут включать более трех человек и обычно состоят из двух-трех специалистов; при этом малые страны, напр. Люксембург, могут быть представлены одним делегатом. Председатель Комиссии избирается ее членами на трехлетний период, исходя с одной стороны, из принципа ротации (дающего возможность всем странам-участницам выдвинуть на эту роль своего делегата), с другой - с учетом личных качеств кандидата - его компетентности, организаторских навыков и способности к лидерству.

В задачу сессий Комиссии входит, прежде всего, утверждение проектов статей и других текстов ЕФ, а также стандартных образцов для фармакопейного анализа. В ряду организационных вопросов Комиссия периодически избирает своего Председателя и его заместителей, утверждает состав групп экспертов, которые и выполняют основной объем работы по подготовке материалов ЕФ, принимает стратегические решения о развитии программы ЕФ. Работу Комиссии поддерживают порядка 15 тематических экспертных групп, по функциям примерно соответствующих специализированным комиссиям Фармакопейного комитета РФ. Каждая страна-участница сможет выделить своего эксперта в любую группу. Периодически создаются новые группы, тогда как некоторые старые расформируются. Группы экспертов собираются по 2-3 раза в год, иногда чаще. Всего в год проходит до 50 таких совещаний.

Проекты статей ЕФ готовятся одним из трех методов. Первый и основной - подготовка проекта «с нуля», исключительно силами экспертных групп на основании анализа имеющихся данных, в том числе представленных производителями. Второй метод - адаптация национальных статей - основан на выборе наиболее подходящей статьи одной из национальных фармакопей стран-участниц Конвенции. Третий метод применяется лишь в случаях разработки статьи на субстанцию, производимую в одной стране-участнице. Если в период истечения срока патентной защиты такой субстанции есть основания ожидать появления в продаже дженериков, содержащих эту субстанцию, разработка проекта статьи поручается фармакопейному органу страны производства субстанции; последний должен консультироваться с ее производителем. Проекты статей и других текстов ЕФ, до рассмотрения на Комиссии, публикуются в журнале PHARMEUROPA с целью сбора замечаний и предложений.

Европейская фармакопейная комиссия располагает небольшой лабораторией, занятой главным образом изготовлением химических стан-

дартов ЕФ и экспериментальной проверкой отдельных методов, предлагаемых для включения в статьи фармакопеи.

Сравнительно новой и весьма важной функцией ЕФ является выдача производителям лекарственных субстанций сертификата соответствия, подтверждающего, что чистота данной субстанции, с учетом технологии ее изготовления и профиля примесей, полностью контролируется соответствующей статьей ЕФ.

Для получения сертификата производитель направляет в Департамент полное досье с описанием метода производства субстанции и результатов определения примесей. Представленные материалы проходят экспертизу, гарантирующую сохранение конфиденциальности. В случае положительного результата экспертизы выдается сертификат соответствия, который может быть включен в регистрационные материалы на фармацевтические продукты, содержащие данную субстанцию. Если, по мнению Секретариата ЕФ, монография не полностью контролирует примеси, последний может предложить один-два дополнительных анализа.

В деятельности Департамента представляется важным выделить программу координации работы контрольно-аналитических лабораторий, осуществляющих предрегистрационный контроль образцов и надзор за качеством обращающихся в продаже лекарственных продуктов. К середине 90-х годов в странах ЕС была достигнута высокая степень гармонизации регистрационных требований, а с 1995 г. Европейское агентство по оценке медикаментов выдает регистрационные удостоверения, действительные на всей территории Союза. Последующий контроль качества, однако, осуществляется децентрализованно, силами национальных регуляторных органов.

В этих условиях возникла необходимость сблизить методический уровень официальных лабораторий европейских стран, повысить их доверие друг к другу. Программа сотрудничества лабораторий включает встречи руководителей для совместного решения текущих проблем, координацию планов выборочного последующего контроля, проверку «качества» (т.е. надежности) аналитической работы путем распространения образцов с заранее известными характеристиками.

Опыт Европейского сообщества в данной области может быть использован в России, где наблюдается аналогичная ситуация: функция регистрации лекарственных продуктов централизована, а последующий контроль качества в основном осуществляется на региональном уровне.

Российская Федерация вступила в Совет Европы в 1996 г., однако, по решению Минздрава России, не участвует на регулярной основе, даже в качестве наблюдателя, в работе Департамента. По имеющимся данным возможен пересмотр этого решения.

**Международная конференция по согласованию (гармонизации)  
технических требований к регистрации лекарственных препаратов  
для человека**

Согласование нормативно-правовой базы в фармацевтическом секторе ЕС явилось основой, на которой в 1990 г., по инициативе представителей европейской фармацевтической промышленности и учреждений ЕС, осуществляющих контроль за лекарственными препаратами, было положено начало ИСН\* - важному механизму международного согласования нормативов. Конференция - уникальный проект, направленный на сближение норм и правил изучения и оценки новых фармацевтических продуктов между Европейским союзом, США и Японией (всего 17 стран) путем совместных действий государственных органов нормативного контроля и промышленности.

Движущей силой проекта является заинтересованность транснациональных фармацевтических компаний в рассмотрении и, по возможности, устранении различий в нормативной базе между тремя регионами, приводящих к дублированию испытаний, неэффективному расходу ресурсов и затягиванию процесса регистрации новых лекарств. Конечная его цель состоит в том, чтобы фармацевтические компании могли бы подготовить по каждому новому продукту единый пакет важнейшей регистрационной документации для представления в любую страну-участницу инициативы.

В проекте участвуют 6 сторон (по 2 от каждого региона): ЕМЕА, Европейская федерация ассоциаций фармацевтической промышленности; FDA, Ассоциация фармацевтических разработчиков и производителей Америки, минздрав Японии и Японская ассоциация фармацевтических производителей. Функцию секретариата выполняет IFPMA.

Основная работа по согласованию требований выполняется в рабочих группах. Координацию деятельности групп, рассмотрение проектов документов и подготовку очередных конференций осуществляет руководящий комитет. В состав рабочих групп и комитета входят представители всех стран-участниц проекта. В заседаниях комитета участвуют в качестве наблюдателей представители Канады и ВОЗ. В работе конференций в качестве делегата может участвовать любой специалист любой страны.

Первоначально работа велась по 38 приоритетным направлениям в отношении подготовки и представления досье по разделам: качество, безопасность и эффективность. В дальнейшем добавились разделы, посвященные медицинской терминологии и организационным вопросам: разработке единого формата регистрационного досье, в т.ч. в электронной

---

\* *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.*

форме, а также согласованию фармакопейных стандартов, в первую очередь для вспомогательных веществ. К настоящему времени согласованы или находятся в стадии доработки следующие документы.

### ***Раздел «Безопасность»***

- Руководство в отношении необходимости изучения карциногенности фармацевтических препаратов.
- Испытания на карциногенность фармацевтических препаратов.
- Выбор доз для изучения карциногенности фармацевтических препаратов.
- Генотоксичность - специфические аспекты официальных требований.
- Генотоксичность - стандартная батарея тестов.
- Токсикокинетика - руководство по оценке системных воздействий в токсикологических исследованиях.
- Фармакокинетика - рекомендации по исследованиям распределения в тканях после повторного введения.
- Определение токсичности лекарственных продуктов для репродуктивной функции.
- Дополнение в отношении токсичности для репродуктивной функции самцов.
- Доклиническая оценка безопасности продуктов, получаемых биотехнологическим путем.
- Руководство касательно времени проведения неклинических исследований безопасности относительно клинических испытаний.
- Продолжительность хронических испытаний токсичности на животных (на грызунах и не грызунах).

### ***Раздел «Эффективность»***

- Охват и продолжительность клинических испытаний.
- Результаты изучения клинической безопасности - определения и порядок направления срочных сообщений.
- Результаты изучения клинической безопасности - формат отчетов о неблагоприятных реакциях.
- Результаты изучения клинической безопасности - периодические отчеты с дополнительной информацией.
- Отчеты о клинических испытаниях - структура и содержание.
- Исследования в области „Доза - ответ».
- Этнические факторы в оценке приемлемости зарубежных клинических испытаний.
- Правила надлежащей клинической практики: консолидированное руководство.



- Исследования особых популяций - гериатрия.
- Общие принципы клинических испытаний.
- Статистические принципы в клинических испытаниях.

### *Раздел «Качество»*

- Изучение стабильности новых субстанций и готовых форм (пересматривается).
- Изучение фото-стабильности.
- Изучение стабильности модифицированных лекформ зарегистрированных препаратов.
- Валидация аналитических методик - общие положения.
- Валидация аналитических методик - методология.
- Определение примесей в новых лекарственных субстанциях (пересматривается).
- Определение примесей в лекарственных формах (пересматривается).
- Определение примесей - следы растворителей.
- Качество биотехнологических продуктов - оценка вирусной безопасности.
- Качество биотехнологических продуктов - генетическая стабильность.
- Качество биотехнологических продуктов - изучение стабильности.
- Качество биотехнологических продуктов - клеточные субстраты.
- Спецификации для новых субстанций и готовых форм: химические субстанции.
- Спецификации: Методы испытаний и допуски для биотехнологических/биологических продуктов.

Кроме того, ведется работа в области согласования фармакопейных требований и подготовки правил GMP для фармацевтических субстанций.

Конференция не располагает механизмами, обеспечивающими взаимное признание результатов контроля, осуществляемого на национальном уровне.

Поскольку непосредственными участницами инициативы являются всего 17 стран Западной Европы, северной Америки и Японии, принимаемые ими документы формально следует считать межрегиональными, а не глобальными. Однако с учетом того, что на страны-участницы приходится свыше 80% мирового производства и экспорта современных лекарств, можно ожидать, что многие не участвующие в проекте страны будут ориентироваться на „гармонизированные» документы, как на мировые стандарты.

Сокращенное название этой организации - ИСО (ISO). В основе английского сокращения лежат первые буквы полного названия: International Organization for Standardization, порядок которых несколько изменен (очевидно, что без изменения это название сокращалось бы в IOS). Перестановка двух последних букв в сокращении сближает его с греческим словом isos - «равный». Это позволяет связать сокращенное название организации с ее функциями: равенство ассоциируется с единообразием, унификацией, а последняя близка к стандартизации. Такой подход к сокращению облегчает его узнавание в любой стране, поскольку оно не связано с переводом полного названия на другие языки.

ИСО была создана после Второй мировой войны и начала функционировать в 1947 г. ИСО, в отличие от ООН, ВОЗ, ЕС, является неправительственной международной организацией. Ее можно считать федерацией ста десяти национальных органов по стандартизации. Подавляющее большинство стран представлено независимыми организациями. В рамках ИСО функционирует около 180 профильных технических комитетов, порядка 650 подкомитетов и 2830 специализированных групп, в работе которых участвует около 30 тысяч экспертов. Центральный секретариат поддерживает контакты примерно с 500 международных организаций. Столь широкие связи позволяют достигать международного консенсуса при разработке и утверждении стандартов.

Задача ИСО - содействовать разработке повсеместно признаваемых стандартов, правил и других аналогичных документов в целях облегчения международного обмена товарами и услугами. К настоящему времени разработано и опубликовано свыше 9600 международных стандартов в области машиностроения, химического производства, металлургии, строительных материалов, сельского хозяйства, графики и фотографии, информатики, здравоохранения и медицины. ИСО не занимается фармацевтическими препаратами, поскольку эта проблема находится в компетенции другой международной организации (ВОЗ). Работы в области электрооборудования ведутся ИСО совместно с Международной электротехнической комиссией (МЭК). Все стандарты ИСО являются добровольными; они могут утверждаться в качестве обязательных на национальном уровне или в пределах отдельных предприятий, организаций и т.п.

От России, также как в прошлом от СССР, в деятельности ИСО участвует государственный орган - Госстандарт России.

\*\*\*

Следует также отметить Организацию по промышленному развитию ООН, сокращенно ЮНИДО (UNIDO), в рамках которой подготовлены рекомендации в отношении проектирования предприятий (см. Книгу II).

---

\* См. также раздел «Стандарты ИСО серии 9000».

**Книга II.**  
**Экспертиза проекта**  
**фармацевтического производства**

Введение  
ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
Основные разделы ТЭО  
Итоговый обзор  
Подоплека и основная идея проекта  
Анализ рынка и стратегия маркетинга  
Сырье и материалы  
Местоположение, участок и экологическая оценка  
Техника и технология  
Организация и накладные расходы  
Трудовые ресурсы  
Планирование осуществления проекта подготовка смет  
Финансовая экспертиза  
ФИНАНСИРОВАНИЕ  
Введение  
Требуемый вид капитала  
Долгосрочные средства  
Среднесрочные средства  
Краткосрочные средства  
Финансирование экспортных поставок  
Источники финансирования  
Общая структура капитала.  
Соотношение собственных и заемных средств  
СОВМЕСТНЫЕ ПРЕДПРИЯТИЯ  
Приложения:  
Приложение 1. Факторы риска и анализ чувствительности  
Приложение 2. Показатели и коэффициенты рентабельности.  
Финансовые коэффициенты  
Приложение 3. Примерная структура ТЭО  
(фармацевтический проект)

*Материалы для раздела предоставлены фирмой «Фармадюля» Швеция,  
которая проектирует и строит фармацевтические заводы «под ключ»*

# Введение

Основная задача экспертизы предлагаемого проекта - удостовериться в его технической целесообразности и осуществимости с экономической точки зрения. Существуют различные способы определения ключевых аспектов экспертизы, но повсеместно принят и широко применяется подход Всемирного Банка, определяющий пять ее элементов: технический, коммерческий, организационный, финансовый и экономический. Вышеуказанные пять аспектов могут рассматриваться в качестве требований к приемлемому для банков проекту. Таким образом, проект:

1. Должен разрабатываться с учетом соответствующей технологии и его технические решения должны быть обоснованы как технически, так и экономически.

2. Должен наглядно показать необходимую емкость рынка, включая отвечающий требованиям потенциал и спрос рынка, организацию маркетинга и планы сбыта продукции, конкурентоспособность по отношению к другой аналогичной продукции и ее заменителям на рынке.

3. Должен иметь компетентное руководство и организационную структуру, соответствующие технической сложности и перспективному развитию проекта.

4. Должен включать в себя соответствующий финансовый план и структуру, в рамках которых движение средств по проекту поддерживается в нужном состоянии и проект сбалансированно отражает интересы финансирующих его сторон, как организаторов, так и кредиторов, а также принимаемые ими на себя риски.

5. Должен наглядно продемонстрировать удовлетворительные экономические выгоды, с тем, чтобы проект мог осуществляться без субсидий, налоговых льгот и других правительственных мер, и чтобы результатом его реализации явилось как можно более полное использование скудных ресурсов страны. Оценка вышеуказанного фактора требует от организаторов (обычно компании или инвестиционной группы) подготовки и представления финансовым институтам (коммерческим банкам, банкам развития или другим финансовым учреждениям) полного пакета эксплуатационных и финансовых планов, лежащих в основе экспертизы проекта и его приемлемости для банков.

Цикл развития проекта, от его замысла до эксплуатации завода, состоит из следующих стадий:

- Доинвестиционная стадия
- Инвестиционная стадия, или стадия осуществления проекта
- Стадия эксплуатации

Все три стадии могут подразделяться на этапы, некоторые из которых представляют собой важные консультационные или инженерно-кон-

структурские работы. Доинвестиционная стадия включает в себя следующие этапы:

- Определение инвестиционных возможностей (исследование возможностей)
- Предварительный отбор проекта и установление его характеристик (предварительное обоснование)
- Формулирование проекта (технико-экономическое обоснование)
- Окончательная оценка и принятие решения

В дальнейшем подробно будет рассмотрено только ТЭО, однако, необходимо сказать несколько слов и о других этапах. Исследование возможностей - отправная точка в процессе установления инвестиционной возможности (т.е. проекта). Уже на этом этапе организаторы проекта могут начать мобилизацию средств для финансирования инвестиций. Изучение возможностей должно выявить возможности для инвестиций или идеи проектов, которые подлежат дальнейшему изучению в случае, если проектное предложение будет признано целесообразным. Изучение инвестиционных возможностей по своей природе довольно схематично и опирается больше на общие оценки, чем на детальный анализ. Подготовка данных для такого исследования не должна требовать больших затрат, т.к. данные в основном предназначаются для выдвижения на первый план основных инвестиционных аспектов возможного промышленного предложения. Цель такого исследования - быстрое и без особых затрат определение наиболее ярких особенностей инвестиционной возможности.

Для принятия окончательного решения замысел проекта нуждается в более тщательной проработке. Однако проведение ТЭО с целью принятия определенного решения по проекту - дорогостоящая задача, требующая значительных временных затрат. Поэтому до выделения средств на полномасштабное ТЭО можно провести предварительную оценку идеи проекта в ходе предварительного обоснования, основная задача которого - определить, стоит ли продолжать работу над проектом. Предварительное обоснование можно рассматривать как промежуточный этап между исследованием возможности осуществления проекта и полномасштабным ТЭО, от которого предварительное обоснование отличается в основном степенью детализации полученной информации. Соответственно, даже на этапе предварительного обоснования необходимо изучить, хотя бы в самом общем виде, возможные экономические варианты по следующим направлениям:

- Емкость рынка и мощность завода: изучение спроса и рынка, уровня продаж и маркетинга, производственная программа и мощность завода
- Сырье и материалы
- Местоположение и участок
- Проектно-конструкторские работы

- Накладные расходы: завод, администрация и продажи
- Кадры: рабочая сила и персонал реализация проекта
- Финансовый анализ: объем инвестиций, финансирование проекта, производственные затраты и коммерческая прибыльность
- Структура предварительного обоснования совпадает со структурой полновесного ТЭО.

Перед тем, как перейти к подробному рассмотрению ТЭО, хотелось бы сказать несколько слов об окончательной оценке проекта и принятии решения об инвестировании. После завершения ТЭО все стороны, принимающие участие в проекте (организаторы, финансовые институты) оценивают проект с точки зрения своих собственных целей и задач. На этом этапе, к моменту завершения ТЭО, с самого начала работ по проекту уже затрачено значительное количество времени и средств, поэтому особую важность приобретает качество ТЭО: чем выше его качество, тем легче будет оценить проект.

И, наконец, несколько слов о стадиях осуществления проекта и эксплуатации. Стадию осуществления проекта можно разделить на следующие этапы:

- планирование проекта и проектно-конструкторские работы: составление календарных планов, поиск и обследование участка, разработка планов и проектирование завода, детальное конструирование завода и окончательный выбор технологии и оборудования;

- ведение переговоров и заключение контрактов: определение правовых обязательств по финансированию проекта, приобретению технологии, строительству зданий и вспомогательных сооружений, поставкам механизмов и оборудования для стадии эксплуатации.

Среди прочего, на этом этапе проводится подписание контрактов между инвесторами с одной стороны, и финансовыми учреждениями, консультантами, архитекторами и подрядчиками, поставщиками оборудования, владельцами патентов и лицензий, сотрудничающими сторонами и поставщиками материалов и коммуникаций, с другой;

- этап строительства: подготовка участка, строительство зданий и других гражданских сооружений с подготовкой соответствующих планов и графиков;

- для достижения намеченного уровня производительности и эффективности работы завода может потребоваться подготовка персонала, которая должна осуществляться одновременно с другими работами на этапе строительства. Ввод завода в эксплуатацию или его пуск (этап сдачи завода). Обычно это короткий, но очень важный с технической точки зрения период в развитии проекта. Он является связующим звеном между стадией осуществления проекта и стадией эксплуатации.

Стадия осуществления проекта связана со значительными затратами средств, и любые значительные модификации проекта на этой стадии обычно имеют серьезные финансовые последствия. Неудовлетворитель-

ное календарное планирование приводит к задержке ввода завода в строй и неизбежному возрастанию объема инвестиций и влияет на жизнеспособность проекта. На до-инвестиционной стадии, качество и добросовестность затрачиваемых на проект усилий более важны, чем фактор времени, но на стадии реализации проекта фактор времени приобретает решающее значение.

Возникающие на стадии эксплуатации проблемы нужно рассматривать с точки зрения краткосрочной и долгосрочной перспектив. Краткосрочная перспектива относится к начальному периоду после запуска производства, когда возникают проблемы в таких областях, как:

- применение производственных технологий
- эксплуатация оборудования
- недостаточная производительность труда
- отсутствие квалифицированного персонала и рабочей силы

Долговременная перспектива связана с:

- производственными затратами
- прибылью от продаж.

Эти факторы имеют прямое отношение к перспективным оценкам, сделанным на до-инвестиционной стадии (в ходе ТЭО). Если такие оценки оказываются неверными, технико-экономическое обоснование проекта будет неизбежно поставлено под угрозу, а если подобные недостатки будут выявлены только на стадии эксплуатации, то меры по их устранению окажутся не только трудновыполнимыми, но и весьма дорогостоящими.

На этом мы закончим краткий обзор этапов полного цикла проекта. Далее будет подробно рассмотрена структура ТЭО и показано примерное содержание ТЭО при помощи контрольных перечней.

До того как перейти к подробному описанию ТЭО, необходимо сказать несколько слов о сборе данных. Как будет показано ниже, проведение ТЭО - нелегкая задача. Основная проблема - достоверность исходных цифр; с ней связана другая проблема - откуда получить необходимую информацию. В общем, ответ заключается в том, что данные нужно получать из разных источников, например, от организаторов проекта, перспективных поставщиков по проекту, строительных компаний и так далее. При работе с такими аспектами проекта, как «Техника» и «Осуществление», большая часть информации будет поступать от поставщиков, однако команда разрабатывающих ТЭО специалистов должна оценить всю полученную информацию.

До того как поставщики смогут представить руководству проекта свои расценки на сырье, заводские механизмы и оборудование, строительные работы и гражданское строительство т.д., руководство проекта должно предоставить им основные данные по проекту. После этого предложенные поставщиками расценки будут рассмотрены руководством проекта с целью выбора поставщиков. Иными словами, основная часть используемых при разработке ТЭО исходных данных будет получена в про-



цессе общения с внешними источниками, особенно с различными поставщиками.

Обычно перспективные поставщики предоставляют данные на безвозмездной основе. Однако в некоторых случаях может возникнуть необходимость привлечения консультантов или экспертов (возможно даже иностранных) для получения требуемой информации. В таких случаях руководство проектом должно быть готово заплатить за информацию.

Сбор и оценка данных - самая важная часть ТЭО. По этой простой причине руководство проектом должно предусмотреть выделение достаточного количества ресурсов (денежных средств и квалифицированного персонала) для этой цели.

## ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

### Основные разделы ТЭО

Единой структуры ТЭО не существует - каждая компания проводит ТЭО по-своему. Однако, если проект предназначается для представления банкам или другим финансовым учреждениям, то лучше оформить его в стандартном виде, хорошо известном большинству банков.

Представленная здесь структура ТЭО основана на подходе, используемом Организацией ООН по промышленному развитию (ЮНИДО), и хорошо знакома многим финансистам.

Каждый инвестиционный проект уникален. Это означает, что обоснование должно проводиться с учетом особенностей конкретного проекта. Однако существуют основные данные, включаемые в каждое ТЭО, и именно эти данные можно структурировать в стандартном виде. Вышесказанное относится к общей структуре ТЭО. Очевидно, что составить контрольные перечни для всех типов проектов невозможно, поэтому представленные ниже перечни нужно рассматривать в качестве примеров обычного содержания ТЭО. В каждом ТЭО факторам, имеющим непосредственное отношение к данному проекту, следует уделять основное внимание, а менее важным факторам соответственно должно доставаться меньше внимания. Все наиболее важные для данного проекта факторы, даже если они не включены в приводимые ниже перечни, должны найти отражение в ТЭО.

Далее мы подробно рассмотрим примерную структуру ТЭО. Как уже упоминалось, эта структура основана на подходе, используемом ЮНИДО, подробно изложенном в «Руководстве по подготовке промышленного технико-экономического обоснования», изданном этой организацией в Вене в 1991 г. Руководство переведено на многие языки мира и мы рекомендуем его изучить. В него входит множество подробных контрольных перечней и примерных календарных планов проведения ТЭО.

Изложение ТЭО состоит из следующих разделов:

Итоговый обзор

Подоплека и основная идея проекта

Анализ рынка и стратегия маркетинга

Сырье и материалы

Местоположение, участок и экологическая оценка

Техника и технология

Организация и накладные расходы

Трудовые ресурсы

План осуществления проекта и подготовка смет

Финансовая экспертиза

Кроме прочего, в модель ЮНИДО включены расчеты, относящиеся к вкладу проекта в экономику страны и к социальным аспектам. Обычно такие расчеты проводятся только для крупномасштабных проектов. Анализ такого типа сюда не включен, предлагается только раздел «Финансовая экспертиза» с точки зрения инвесторов.

## **Итоговый обзор**

В этом разделе сводятся воедино все выводы и рекомендации по важнейшим аспектам ТЭО. Она должны иметь ту же структуру, что и основная часть отчета по ТЭО. Новые факты или выводы, не вошедшие в анализ, не рекомендуется включать в итоговый обзор. Итоговый обзор можно представить в следующем виде:

- **Подоплека и основная идея проекта**

- Подоплека проекта
- Имена и адреса учредителей проекта
- Стратегия проекта
- История проекта
- Экономическая и производственная политика проекта

- **Анализ рынка и стратегия маркетинга**

Подвести итоги анализа рынка

- Спрос
- Продажи по проекту
- Целевые рынки
- Пояснить стратегию маркетинга

- **Сырье и материалы**

Описать общее наличие

- Сырья (непереработанного сырья и полуфабрикатов)
- Прошедших обработку производственных материалов и компонентов вспомогательных материалов
- Вспомогательных производственных материалов
- Коммуникаций
- Запчастей

Перечислить требования к поставкам материалов и предоставить оценку их стоимости

- **Местоположение, участок и экологическая оценка**

Описать местоположение участка и привести его характеристики

Представить обзор воздействия на окружающую среду

- **Техника и технология**

Обрисовать производственную программу и привести данные по мощности завода

Описать выбранную технологию

Дать обзор основных элементов завода (оборудование и т.д.), их наличие и стоимость

Описать основные необходимые работы по гражданскому строительству

- **Организация и накладные расходы**

Описать организационную структуру и управление

- **Трудовые ресурсы**

Указать выбранный тип и количество рабочей силы

Указать выбранный тип и количество руководящего (управленческого)? персонала

Указать их стоимость, наличие, потребность в подготовке и т.д.

- **План осуществления проекта и составление смет**

Указать сроки строительства завода и установки оборудования. Указать сроки пуска производства и период обкатки. Определить меры, необходимые для реализации проекта в срок.

- **Финансовая экспертиза**

Перечислить основные данные по инвестициям в местной и иностранной валюте, необходимым для нижеперечисленного:

+ подготовка участка

+ строительство сооружений и гражданское строительство

+ заводские механизмы и оборудование

+ вспомогательное и служебное заводское оборудование

+ привлеченные основные средства

+ капитальные затраты на этапе до начала производства

+ потребность в чистом оборотном капитале

= суммарный объем инвестиций

- **Проектное финансирование (предполагаемое)**

Источники финансирования

Влияние стоимости финансирования и обслуживания долга на проектное предложение

Коэффициенты финансовой структуры

- **Суммарная себестоимость реализованной продукции**

Перечислить годовые данные по нижеследующим параметрам:

производственные затраты  
+ административные накладные расходы

= эксплуатационные расходы

+ затраты на маркетинг

+ амортизация

+ финансовые издержки

= суммарная себестоимость реализованной продукции

- **Финансовый анализ**

Выдержки из финансовых отчетов (таблицы движения средств, отчеты о прибыли и бухгалтерские балансы)

Текущая дисконтированная стоимость

Внутренняя норма рентабельности

Срок окупаемости

Анализ безубыточности

Анализ чувствительности

- **Выводы**

Основные преимущества проекта

Основные недостатки проекта

Осуществимость проекта

## **Подоплека и основная идея проекта**

- **Описание идеи проекта**

Перечислить основные параметры проекта, используемые в качестве руководящих принципов при подготовке обоснования: продукция и номенклатура изделий, мощность завода, местоположение завода, ориентация проекта на рынок или сырьевые материалы, календарный план реализации проекта и т.д. Задачи проекта и описание стратегии проекта.

Обрисовать политику правительства в области экономики, промышленности, финансов, социальной сферы и других областях, имеющих отношение к проекту. Указать охватываемые проектом отрасли и подотрасли экономики.

- **Учредители или инициаторы проекта**

Имена и адреса

Финансовые возможности

Роль в проекте

Тип деятельности в прошлом/настоящем

Другая информация

- **История проекта**

Историческое развитие проекта (даты наиболее важных событий в истории проекта)

Проведенные исследования (заголовок, автор, дата завершения, заказчик)

Выводы и решения, принятые на основании вышеуказанных исследований, которые будут далее использованы в настоящем обосновании

Пояснения, почему проект до сих пор не был осуществлен

**Стоимость подготовительных и связанных с проектом исследований** (при условии, что они являются составной частью проектных затрат на этапе до начала производства, т.е., что они будут финансироваться за счет проекта, а не за счет третьих сторон)

Доинвестиционные исследования:

- изучение инвестиционных возможностей
- предварительное обоснование
- ТЭО
- вспомогательные исследования
- гонорары экспертов, консультантов, затраты на конструкторско-проектировочные работы

Подготовительные исследования, например:

- обследование участков
- обмер работ, например определение требуемого количества строительных материалов другие исследования и испытания

## **Анализ рынка и стратегия маркетинга**

### **• Анализ рынка**

Анализ рынка - ключевой шаг в определении объема инвестиционно-производственной программы, мощности завода, необходимой технологии и, в большинстве случаев, выбора местоположения проекта.

Первый шаг - детальная оценка реального объема рынка и рыночного потенциала. Второй шаг - перспективное планирование будущего объема рынка и определение доли рынка, которую может занять проект. Определение доли целевого рынка является основой перспективной оценки объема продаж и, следовательно, производственной программы, мощности завода и рассчитанных на их основании потребностей в материалах, рабочей силе, инвестициях и т.д.

### **• Имеющиеся данные и альтернативные методы перспективного планирования**

Перечислить и описать данные, необходимые для анализа рынка.

Перечислить и описать возможные альтернативные методы оценки данных и определения текущего и будущего спроса.

Выбрать метод оценки данных и обосновать его.

Подробно изложить методы оценки данных и определения уровня спроса, которые будут использоваться в рассматриваемом проекте.

### **• Определение размера рынка для продукции (побочных продуктов)**

Провести оценку данных и представить окончательные результаты, указав следующее:

- размер и структура текущего платежеспособного спроса (в целом и по сегментам)

- выбранные целевые рынки

- тип и острота конкуренции; основные конкуренты и занимаемые ими доли рынка; характеристики основных конкурентов и их стратегий маркетинга, оценка внедрения продукции на рынок

- перспективная оценка рыночного спроса (в целом и по сегментам) в течение всего срока осуществления проекта

• **План продаж и маркетинг продукции и побочных продуктов**

**Имеющиеся данные и возможные альтернативы**

**План продаж**

Описать данные, необходимые в дополнение к результатам анализа рынка.

Описать возможные альтернативы планов продаж.

Описать выбранный план продаж, обосновав выбор.

Изложить план продаж (при необходимости, используя таблицы, диаграммы и картограммы для отражения динамики продаж в течение всего срока существования проекта).

• **Стратегия маркетинга**

Изложить возможные стратегии маркетинга

Подробно описать окончательно выбранную стратегию маркетинга, обосновав ее выбор, включая такие элементы, как:

- продукция и политика в области продукции (номенклатура изделий)

- образование цены продукции (структура цен)

- меры по продвижению продукции до начала производства и на стадии производства (структура информации)

- организация сбыта и продаж (структура сбыта)

• **Оценка дохода от продаж**

Оценить годовой доход от продаж на основании плана продаж и стратегии маркетинга

• **Оценка затрат на продажу и сбыт продукции (затраты на маркетинг)**

Оценить затраты на продажу и сбыт продукции

• **Производственная программа и мощность завода**

Когда перспективная оценка объема продаж готова, следует приступить к подготовке производственной программы с указанием различных видов производственной деятельности и их сроков. Выбор технологии оказывает непосредственное влияние на процесс производства и мощность завода. Следовательно, производственную программу следует составлять с учетом всех технологических альтернатив. Подготовка производственной программы и определение мощности завода рассматриваются ниже в разделе «Техника и технология».

Существует тесная связь между определением потребностей в поставках и другими стадиями формулирования проекта, например, определением мощности завода, его местоположения, выбором технологии и оборудования, т.к. они неизбежно взаимодействуют друг с другом. Основной для выбора сырья и материалов является анализ спроса, конкретная технология, производственная программа и мощность завода, определяемая на их основе. ТЭО должно отражать следующие аспекты, относящиеся к потребностям в сырье и материалах:

- **Характеристики сырья и материалов**

Сырье и материалы следует разбить на следующие категории:

- сырье (необработанное и полуфабрикаты)
- прошедшие обработку производственные материалы (промежуточные продукты)
- фабрикаты (компоненты)
- вспомогательные материалы
- вспомогательные производственные материалы
- коммунальные услуги
- запчасти

- **Имеющиеся данные и возможные альтернативы**

Описать данные, на основе которых проводится выбор сырья и материалов

Перечислить все необходимые виды сырья и материалов, указывая:

- требования к качеству
- имеющееся количество
- источники поставки (местные или импорт)
- наличие (календарный план), цену за единицу

Описать выбранное сырье и материалы, обосновав выбор.

Очень важно обеспечить постоянные поставки сырья по проекту.

Поэтому в ТЭО должны быть указаны альтернативные источники сырья на случай, если поставки от выбранных поставщиков прекратятся.

- **План поставок**

**Имеющиеся данные и возможные альтернативы**

Описать данные, на основе которых составляется план поставок.

Составить план поставок, указать возможные альтернативы. При подготовке плана поставок следует принять во внимание следующее:

- производственную программу
- наличие материалов
- характеристики материалов
- технологию и оборудование
- потери сырья в процессе транспортировки и хранения

- потери полуфабрикатов и готовой продукции в процессе переработки, распределения и хранения

- замены при гарантийном обслуживании, местные условия

- **Выбор плана поставок**

Описать план поставок, указав для каждого вида поставок:

- поставляемое количество

- источники поставок

- график поставок

- способ складирования и емкость хранилищ (при необходимости)

- **Оценка затрат на сырье и материалы**

Оценить годовые расходы на сырье и материалы:

- сырье

- прошедшие обработку производственные материалы фабрикаты (компоненты)

- вспомогательные материалы

- вспомогательные производственные материалы

- инженерные коммуникации (водоснабжение, энергоснабжение, топливо, т.д.)

- запчасти

## **Местоположение, участок и экологическая оценка**

В ходе ТЭО следует определить местоположение рассматриваемого промышленного проекта и подходящий для него участок. Местоположение выбирается в пределах довольно обширной географической территории, рассматриваются несколько альтернативных участков. После выбора участка проводится исследование воздействия строительства и эксплуатации промышленного предприятия на окружающую среду.

- **Местоположение**

- **Имеющиеся данные и возможные альтернативы**

Описать основные требования к местоположению предприятия.

Перечислить возможные местоположения, описать и обозначить их на картах соответствующего масштаба.

- **Выбор местоположения**

Описать выбранное местоположение, указав:

- географическое положение

- область

- город

При выборе местоположения следует принять во внимание, среди прочего, следующие аспекты:

- государственная политика

- ориентация на сырье или на рынок



- местные условия: физическая и социально-экономическая инфраструктура
- климат
- участок и особенности местности
- транспортные мощности (в отношении сырья и готовой продукции) расстояние до рынков
- водоснабжение, удаление отходов
- квалифицированная рабочая сила, финансовые и правовые нормы

- строительные, монтажные и ремонтные объекты, условия жизни

#### • **Участок**

#### **Имеющиеся данные и возможные альтернативы**

Перечислить возможные альтернативные участки, описать их и обозначить их на картах соответствующего масштаба

#### • **Выбор участка**

Подробно описать выбранный участок, указав:

- местоположение (город,, улицу и т.д.), географические и геодезические условия - на картах соответствующего масштаба обозначить: ориентацию
- границы
- примыкающие участки
- контуры
- дороги и другие средства сообщения
- места подключения инженерных коммуникаций и следующую точку привязки
- существующие препятствия и сооружения
- подземные условия
- существующие полосы отчуждения, права провода коммуникаций по чужой территории и т.д.

При выборе участка для размещения предприятия принять во внимание, среди прочего, следующее:

- стоимость земельного участка
- местные условия: физическую и социально-экономическую инфраструктуру
- государственную политику в сравнении с частными интересами
- особенности и условия участка подготовку и разработку участка

#### • **Оценка соответствующих затрат**

Объем инвестиций, включая:

- земельный участок
- налоги
- оплату юридических услуг и судебных расходов
- выплаты соседям
- полосы отчуждения (одноразовые выплаты)

Производственные затраты, такие как годовые выплаты за: полосы отчуждения  
право проведения коммуникаций по чужой территории  
аренду

- **Воздействие на окружающую среду**

Инвестиционное исследование должно включать в себя тщательный и реалистичный анализ воздействия инвестиционного проекта на окружающую среду. Такое воздействие часто имеет первостепенное значение для осуществления проекта с социально-экономической, финансовой и технической точек зрения. Необходимо обеспечить соблюдение местных норм и предписаний. Такой анализ должен охватывать:

- **Отслеживание возможных воздействий на окружающую среду**

- тип используемых технологических процессов
- размеры предприятия
- виды отходов и предлагаемые способы их удаления (с точки зрения качества и количества)

- **Определение приемников для отходов, воздействующих на окружающую среду**

Район, в котором будет размещаться проект

- приемник(и) сточных вод, удаление твердых отходов
- удаление дымовых газов

- **Анализ воздействий на окружающую среду**

- способность окружающей среды поглощать отходы
- влияние долговременных воздействий на население, фауну и флору

- **Анализ необходимых (предлагаемых, рекомендуемых) мер по уменьшению воздействия на окружающую среду и их стоимости**

- влияние правильного ведения «домашнего хозяйства» и ресурсосбережения, влияние рециркуляции и повторного использования ресурсов, возможные изменения технологического процесса

## **Техника и технология**

План продаж, основанный на анализе рынка и стратегии маркетинга, позволяет разработать производственную программу. При ее подготовке следует принять во внимание технологии и ноу-хау, которые будут использованы в проекте. Следующий шаг - определение мощности предприятия, исходя из альтернативных уровней перспективных продаж, объема инвестиций и поступлений от продаж, а также технологии и экологии окружающей среды.

- **Производственная программа**

- Имеющиеся данные и возможные альтернативы**

Описать данные, использованные для составления производственной программы

Описать альтернативы производственной программы

При подготовке производственной программы принять в расчет, среди прочего, следующее:

- ожидаемый объем продаж
- оптимальный объем товарно-материальных ценностей в виде готовой продукции
- параметры мощности предприятия, послепродажные требования, запасы, обусловленные производственными причинами, например, брак

- **Разработка производственной программы**

Описать производственную программу по каждому виду продукции

- спецификация качества
- годовой объем производства
- календарные производственные планы (запуск, пробный пуск, производство на начальной стадии и на стадии работы на полную мощность) календарные планы техобслуживания и ремонта

- **Мощность завода**

- Имеющиеся данные и возможные альтернативы**

Описать данные, необходимые для определения мощности предприятия (нормальной достижимой и номинальной максимальной)

Перечислить другие возможные уровни мощности предприятия

- **Определение нормальной достижимой мощности предприятия**

Описать номинальную максимальную и нормальную достижимую мощность предприятия (эти данные можно получить от поставщиков заводского оборудования)

Выбрать и описать нормальную достижимую мощность предприятия. Обосновать выбор.

Выбор нормальной достижимой мощности зависит от:

- параметров производственной программы
- параметров минимального целесообразного размера оборудования

Мощность предприятия определяется исходя из нормальной достижимой мощности:

- всего предприятия
- основных отделов (полуфабрикатов)

- **Технология**

- Имеющиеся данные и возможные альтернативы**

Описать данные, относящиеся к используемой технологии

Описать альтернативные технологии

### • **Выбор технологии**

Выбрать технологию и обосновать выбор.

При выборе технологии следует принять во внимание следующее:

- Потребности рынка и потребности в сырье и материалах
- Производственную программу и мощность предприятия
- Природу необходимых технологий (т.е. трудовые затраты в сравнении с капиталоемкостью)
- Поглощательную способность технологии
- Источники технологии
- Способы приобретения: лицензирование, покупка, создание совместного предприятия
- Социальное, экономическое и экологическое воздействие (где это применимо)
- Местные нормы (например, ГОСТы)
- Стоимость технологии

Описать выбранную технологию, указав тип, источник, спецификации и т.д. (Эту информацию можно получить у выбранных поставщиков заводских механизмов и оборудования).

### Оценка стоимости технологии:

Объем инвестиций:

- Технология (затраты на ноу-хау, если таковые имеются, выплачиваются единовременно)
- Затраты на утверждение соответствия ГОСТам, производственным стандартам и т.д. (если таковые имеются)

### **Производственные затраты**

Ежегодные выплаты роялти, рассчитываемые, например, на основе дохода от продаж.

Фиксированные выплаты роялти.

### • **Оборудование**

Оборудование можно разделить на производственное, вспомогательное и обслуживающее оборудование, запчасти и инструменты.

#### • **Имеющиеся данные и возможные альтернативы**

Описать данные, необходимые для конструирования оборудования

Перечислить необходимое оборудование и его возможные варианты

### **Выбор оборудования**

Дать описание выбранного оборудования (с указанием его спецификации, мощности, источников и т.д.). Обосновать выбор

Оценка затрат:

- производственное оборудование;
- вспомогательное оборудование;
- обслуживающее оборудование;

- основной резерв запчастей, быстроизнашиваемых частей и инструментов

- **Планировка проекта**

- **Имеющиеся данные и возможные альтернативы**

Указать данные, необходимые для составления планировки проекта, в том числе:

Производственная программа

План поставок

Технология

Оборудование

Гражданское строительство

Местные условия

Подготовить и описать альтернативные схемы планировки проекта (при необходимости).

- **Выбор планировки**

Разработать подходящую планировку и мотивировать выбор.

Представить выбранную планировку в виде соответствующих чертежей.

- **Гражданское строительство**

В гражданском строительстве можно выделить следующие аспекты: подготовка и разработка участка, производственные и другие сооружения, коммуникации, транспорт, выбросы в атмосферу, сброс сточных вод, внутризаводские дороги, ограждение, обеспечение безопасности и другие объекты и потребности предприятия.

- **Имеющиеся данные и возможные альтернативы**

Описать данные по гражданскому строительству

Перечислить работы по гражданскому строительству и возможные альтернативы

Планировка завода

Наличие и качество строительных материалов, рабочая сила

Технические требования к эксплуатации предприятия

Местные условия

Затраты

Эта информация нужна для подготовки документации для тендера, в ходе которого поступают коммерческие предложения от различных строительных компаний. Эти предложения затем оцениваются, и из них выбираются наиболее подходящие.

- **Выбор работ по гражданскому строительству**

Описать выбранные работы по гражданскому строительству, указав объем, тип, спецификации (если это применимо). Оценка затрат:

Оценить стоимость работ по гражданскому строительству:

- подготовка и разработка участка

- здания и специальные работы по гражданскому строительству, наружные работы

Вышеупомянутая оценка стоимости работ основывается на коммерческих предложениях строительных компаний.

## **Организация и накладные расходы**

Организация проекта и организационное планирование тесно связаны и, следовательно, должны проводиться вместе в виде последовательности операций с обратной связью. Организационное планирование имеет большое значение для обеспечения координации и контроля за любым вкладом в проект. Проектирование организационной структуры может вестись по функциональному принципу (управление, маркетинг, закупки, производство и т.д.); по производственному принципу или по отдельным видам продукции, например, в случае проекта по производству нескольких видов продукции; по географическому принципу или по отдельным рынкам. Организационное планирование используется для структурирования инвестиций и производственных затрат и для определения затрат по соответствующим организационным единицам.

### **• Организационное планирование**

Организационная структура в значительной степени зависит от размера и типа компании и от проводимой ей стратегии и политики.

- Обсудить приемлемые для предприятия организационные структуры с учетом социальной среды и технических нужд

- Выбрать из них организационную структуру предприятия. Обосновать выбор

- Подготовить схему организационной структуры предприятия

### **• Накладные расходы**

Выделение в предприятии одной или нескольких производственных единиц и обслуживающих/административных единиц или выделение затратных центров необходимо для оценки и распределения накладных расходов. Затраты, которые нельзя отнести к конкретной продукции, учитываются как накладные расходы (косвенные издержки) и покрываются соответствующими производственными единицами на справедливой основе.

- Описать разделение предприятия на производственные, обслуживающие, административные и т.д. затратные центры;

- Определить и перечислить статьи накладных расходов (косвенных издержек) и разбить их на:

- Заводские накладные расходы

- Административные накладные расходы

- Амортизацию, финансовые издержки

## Трудовые ресурсы

Потребности рассматриваемого проекта в рабочей силе для различных уровней управления, производства и других видов деятельности следует оценивать вместе с потребностями в подготовке различного уровня на различных этапах проекта. Подготовка очень важна, поэтому ей следует уделить должное внимание.

### • Рабочая сила

#### **Имеющиеся данные и возможные альтернативы**

Описать данные, необходимые для определения потребности в рабочей силе.

Подготовить штатное расписание, учитывая:

- схему организационной структуры предприятия
- стратегии и задачи управления при эксплуатации предприятия
- требования к профессиональному уровню и уровню подготовки

рабочей силы

- наличие местной/иностранной рабочей силы
- действующее трудовое законодательство

### • **Выбор рабочей силы**

Выбрать и описать штатное расписание для рабочей силы. Обосновать выбор. Показать структуру (организацию).

Подготовить подробное штатное расписание с учетом подразделения на занятую в производстве рабочую силу и не занятую (например, административные работники).

Оценка затрат:

Оценить годовые затраты на рабочую силу при работе предприятия на нормальной достижимой мощности с разделением на:

Стоимость занятой в производстве рабочей силы (переменная величина)

Стоимость не занятой в производстве рабочей силы (постоянная величина)

### • **Персонал**

#### **Имеющиеся данные и возможные альтернативы**

Описать данные, необходимые для определения потребности в персонале.

Подготовить штатное расписание для персонала, учитывая:

- организационную структуру предприятия
- стратегии и задачи управления при эксплуатации предприятия, маркетинге продукции и т.д.

требования к профессиональному уровню и уровню подготовки персонала

наличие местного/иностранного персонала

Необходимо продумать, потребуется ли в ходе осуществления проекта привлечение иностранных специалистов (по крайней мере, на первые один-два года), и обратить внимание на наличие такого персонала. Важный аспект - связанные с этим затраты. Другой важный аспект - сроки привлечения рабочей силы/персонала. Нескольких ключевых специалистов следует привлечь в самом начале работы над проектом, чтобы дать им возможность пройти обширную подготовку и отслеживать весь ход осуществления проекта.

- **Выбор персонала**

Выбрать и подробно описать штатное расписание для персонала. Обосновать выбор. Оценка затрат:

Оценить годовые затраты на местный и иностранный персонал.

## **Планирование осуществления проекта и подготовка смет**

Стадия осуществления проекта охватывает период от принятия решения об инвестициях до начала промышленного производства и включает в себя ряд этапов, от ведения переговоров и заключения контрактов, проектирования завода до строительства и запуска. Без тщательного планирования эта стадия может затянуться настолько, что потенциальная рентабельность проекта окажется под угрозой. Следовательно, основная цель планирования реализации проекта заключается в определении финансовых аспектов стадии осуществления проекта с тем, чтобы обеспечить достаточное финансирование для удержания проекта на плаву до начала производства и в дальнейшем. На выбор метода финансирования (собственные или заемные средства), а также на финансовые последствия задержки инвестиций, следует обратить особое внимание. На стадии реализации проекта одновременно осуществляются несколько взаимосвязанных видов инвестиционной деятельности, имеющих различные финансовые последствия. Для соизмерения таких последствий следует разработать оптимальную программу и календарный план осуществления проекта и включить их в ТЭО.

- **Имеющиеся данные и виды деятельности**

При разработке программы осуществления проекта следует принять во внимание следующие аспекты:

- создание руководства по осуществлению проекта
- организация финансирования, покупка земельного участка
- контроль и координация работ, испытаний и сдачи оборудования и объектов гражданского строительства
- создание администрации, найм и подготовка персонала и рабочей силы, организация поставок
- организация маркетинга
- установление контактов с органами власти в целях своевременно-



го утверждения лицензий, контрактов и т.д., вопросов предварительных и капитальных затрат

Выбранный главный подрядчик/поставщик обычно предоставляет программы и календарные графики осуществления проекта, как изложено ниже:

- организация поставки технологии
- подробная разработка оборудования
- подробное планирование работ по гражданскому строительству,

сроки строительства

- **Программа и календарный план осуществления проекта**

Разработать программу и календарный план осуществления проекта, перечислить виды деятельности и показать их последовательность на гистограммах и/или сетевых диаграммах.

- **Оценка затрат на осуществление проекта**

Инвестиции (в земельный участок, технологии, гражданское строительство, завод и оборудование) и производственные издержки (материалы, рабочая сила и накладные расходы) рассматривались выше. Все составляющие затрат собраны воедино ниже с целью определения сроков платежей; основой для определения сроков послужит выбранная программа осуществления проекта. Что касается видов деятельности, осуществляемых на стадии инвестиций до момента ввода предприятия в строй, то оценка затрат проводится по видам деятельности, перечисленным под заголовком «Имеющиеся данные и виды деятельности» (затраты на стадии до начала производства).

## **Финансовая экспертиза**

- **Финансовый анализ**

Когда разработка всех элементов ТЭО в соответствии с подходом, описанным в предыдущей главе, закончена, наступает время сделать следующий шаг - рассчитать суммарный объем инвестиций и годовые производственные издержки. Принимая во внимание вышесказанное, подготовка данного раздела проводится следующим образом:

- **Суммарный объем инвестиций**

Рассчитать суммарный объем инвестиций путем сложения всех инвестиционных составляющих:

- Земельный участок и подготовка участка
- + сооружения и гражданское строительство
- + заводские механизмы и оборудование
- + вспомогательное и служебное заводское оборудование
- + привлеченные основные средства
- + капитальные затраты на стадии до начала производства
- + потребность в чистом оборотном капитале
- = суммарный объем инвестиций

- **Финансирование проекта**

Описать и обосновать предполагаемые или реальные источники финансирования

Рассчитать годовые финансовые издержки

Описать воздействие стоимости финансирования и обслуживания долга на проектное предложение

Описать коэффициенты финансовой структуры (соотношение собственного и заемного капитала)

- **Суммарная себестоимость реализованной продукции**

Рассчитать общую себестоимость реализованной продукции путем сложения всех затратных составляющих. Свести воедино все накладные расходы и включить их в виде отдельного перечня в общую себестоимость реализованной продукции. Оценить себестоимость реализованной продукции на годовой основе в соответствии с предполагаемым уровнем загрузки мощностей предприятия в течение первых лет эксплуатации и в последующем. Оценить себестоимость единицы продукции.

- **Финансовая отчетность**

Подготовить планы движения денежных средств в виде таблиц, отчеты о прибыли и бухгалтерские балансы на весь срок существования проекта.

Рассчитать индикаторы коммерческой рентабельности

- срок окупаемости\*

- текущая дисконтированная стоимость \*

- внутренняя норма рентабельности\*

Провести анализ безубыточности\* (выражая точки равновесия в виде поступлений от продаж, физических единиц произведенной продукции и уровня загрузки мощностей).

Провести анализ чувствительности (воздействие изменений в цене продажи, переменных и постоянных производственных затратах и объеме инвестиций на финансовую жизнеспособность проекта). Указать главные факторы риска и вероятность их наступления (см. разъяснения в Приложении 1).

Четко указать, в какой мере проект подвержен воздействию факторов неопределенности. В какой мере можно рассматривать проект в качестве безопасного объекта для инвестиций.

Представить финансовые коэффициенты (см. разъяснения в Приложении 2).

- Эта концепция разъясняется в Приложении 2.

- **Проведение ТЭО**

После того как четко определен объем предполагаемых инвестиций, проводится полновесное ТЭО. Основная цель такого обоснования - предоставить доказательства технической и экономической целесообразности проекта. В обосновании должна содержаться достаточная информация для того, чтобы компания, намеревающаяся сделать капиталовло-

жения в проект и другие возможные финансовые институты могли принять решение об инвестициях и финансировании. ТЭО, следовательно, само по себе не цель, а средство, позволяющее организаторам проекта и финансовым институтам вынести суждение о том, следует ли им продолжать заниматься проектом. Так как ТЭО является основой для принятия решений, то очевидно, что его качество имеет первостепенную важность. И это качество явным образом связано с качеством исходных данных и их анализом.

Подготовка ТЭО - нелегкая задача, которая требует значительного мастерства. Обычно у организатора проекта или у занимающейся проектом компании отсутствуют необходимые знания и опыт, и в таком случае привлекаются внешние эксперты. Лучше, если над ТЭО работает группа специалистов, каждый из которых обладает необходимой квалификацией, добросовестен и разбирается как в технических, так и в коммерческих аспектах. Для решения некоторых конкретных задач, например, связанных с местоположением проекта и строительством сооружений, возможно, потребуется кратковременное привлечение внешних консультантов.

Как упоминалось выше, проведение ТЭО - дорогостоящая задача, требующая значительных временных затрат. Однако, учитывая его важность, попытки сэкономить средства, поручив проведение обоснования специалистам с более низким уровнем квалификации, выглядят, по меньшей мере, глупо. С другой стороны, тщательно составленное ТЭО поможет инвесторам сэкономить значительное количество средств. Можно сказать, что если компания не может позволить себе проведение тщательного технико-экономического обоснования, то она явно не может позволить себе инвестиции в большой проект. Стоимость обоснования зависит от:

- размера и сложности проекта
- наличия данных
- гонораров местным и/или иностранным специалистам. Можно сказать, что на практике стоимость ТЭО обычно составляет 0,5-1% от общего объема инвестиций.

#### • Оценка ТЭО

После завершения работы над ТЭО оно рассматривается организаторами проекта и финансовыми институтами. Даже если обоснование было тщательно подготовлено компетентной командой специалистов, именно организаторам проекта и банкам предстоит решать, удовлетворены ли они его содержанием.

Нельзя ожидать, что перспективная оценка затрат, прибыли, движения средств и т.д. совпадет с реальностью до мельчайших подробностей; с тем, что этого не произойдет, согласится каждый. Поэтому очень важно четко указать все допущения, сделанные в ходе разработки ТЭО, и обосновать их. При рассмотрении ТЭО обсуждение допущений окажется гораздо более продуктивным, чем обсуждение конкретных цифр.

Часть информации, необходимой для разработки ТЭО, поступает от его организаторов; это особенно касается информации о рынках и ожидаемых объемах продаж. Естественно, что эти предприниматели оптимистично настроены по отношению к проекту, что отражается в цифрах и другой предоставляемой ими информации. Поэтому очень важно, чтобы группа специалистов, разрабатывающих ТЭО, обладала достаточными знаниями и здравомыслием, чтобы прореагировать на любые сверхоптимистичные цифры (и прокомментировать их). В ТЭО должны быть четко указаны случаи, когда группа специалистов не согласна с представленными организаторами проекта цифрами, и почему. В конце концов, принятие сверх-оптимистичных цифр никому не принесет пользы.

Но основная часть информации поступает от других, внешних источников, т.е. поставщиков и строительных компаний. Поставщики могут заняться данными по сырьевым материалам, заводским механизмам и оборудованию и т.д. Строительные компании являются перспективными поставщиками работ по строительству зданий, объектов гражданского строительства и т.д. В этом случае важно, чтобы команда разработчиков ТЭО могла правильно оценить поступающую от внешних источников информацию.

Кроме того, в обосновании должно быть указано, как и откуда были получены конкретные цифры и другая информация. При оценке надежности цифр полезно знать, основаны ли они, например, на существующих статистических данных, на данных, полученных от внешних источников, на результатах предыдущих отчетов, или на результатах собственных исследований, проведенных за рабочим столом или в реальных условиях (в последнем случае следует пояснить использованные процедуры).

### **Извлеченные уроки**

Урок, который можно извлечь из предыдущих исследований (или, иными словами, то общее, что объединяет эти исследования), заключается в том, что каждый проект уникален. Модель, прекрасно зарекомендовавшая себя при работе над конкретным проектом в определенной стране, в определенный момент времени, может служить прекрасным практическим примером, но вряд ли может быть непосредственно использована в качестве шаблона для других проектов. Так как проектное финансирование организуется с учетом особенностей каждого отдельного проекта и потребность в тщательно разработанной правовой и финансовой структуре обуславливает привлечение юридических и финансовых консультантов, то команда разработчиков ТЭО должна иметь соответствующую компетенцию и опыт работы в данной отрасли.

Опыт банков и финансовых институтов показывает, что проекты могут потерпеть неудачу по целому ряду причин. В соответствии с вышесказанным, у каждого проекта возникают свои проблемы. Кроме того, существуют большие различия между разными странами. Однако боль-

шинство проблем возникает в нескольких определенных областях, которые будут рассмотрены ниже.

Международные финансовые институты обнаружили, что «проблемные проекты» обычно сталкиваются со следующими проблемами:

- неопытное или не соответствующее требованиям руководство
- проблемы с маркетингом
- проблемы с рентабельностью, связанные с высокими производственными затратами и/или низкой ценой продажи
- проникновение на рынок новых аналогов продукции, вызывающих проблемы со спросом
- финансовые проблемы, изменение общей экономической среды

Управленческие проблемы, также как и недостаточная покупательная способность - общие черты стран с низкими доходами населения (поэтому возможность возникновения необходимости привлечения иностранных управляющих должна рассматриваться в самом начале проекта).

Общий опыт финансовых институтов развития показывает, что промышленные планы часто хорошо работают в теории, но сталкиваются с проблемами на практике, когда в процесс осуществления вводится «человеческий фактор». Вообще говоря, успех проекта в основном объясняется величиной вклада человека, а не четкостью технических планов, учитывающих каждую деталь. Этот опыт означает, что аспекты руководства проектом и подготовки персонала заслуживают важной роли при проведении экспертизы.

Еще один важный вывод, вытекающий из опыта банков, заключается в том, что проекты оказываются успешными тогда, когда их организаторы особо заинтересованы в развитии проекта как с эксплуатационной, так и с финансовой точки зрения.

Можно сделать следующие выводы:

- самые серьезные проблемы возникают в связи с недостатками руководства и маркетинга в процессе реальной работы предприятия
- финансовые проблемы довольно обычны и приводят, например, к проблемам с рентабельностью
- технические возможности производства редко представляют собой проблему, особенно если иностранный партнер способен компетентно управлять предприятием.

Планы и реальность часто не совпадают, особенно в том, что касается двух аспектов: финансовых результатов и способности к управлению. Поэтому при проведении экспертизы этим двум аспектам следует уделить должное внимание. Это отражается в анализе финансового риска и оценке способности к управлению. И можно еще раз напомнить о важности использования надежных исходных данных при разработке ТЭО.

Итак, при проведении экспертизы особого внимания заслуживают следующие вопросы:

- готовность организаторов проекта взять на себя реальные риски
- точность исследований рынка
- точность оценки объема инвестиций и производственных затрат
- наличие достаточного количества средств для финансирования непредвиденных расходов в случаях перерасхода средств или непредвиденного развития событий
- компетентность управленческого персонала и организация его подготовки
- потребность в иностранных специалистах

Однако, как было упомянуто выше, экспертиза конкретного проекта является единственной в своем роде. Поэтому вышеуказанные вопросы могут служить только в качестве ориентира, а конкретные акценты расставляются с учетом особенностей каждого отдельного проекта.

### **Фармацевтические проекты**

Все, что было сказано выше о технико-экономических обоснованиях, в общем относится и к фармацевтическим проектам. Однако существует ряд дополнительных аспектов, на которые нужно обратить внимание при подготовке фармацевтического проекта (примерное содержание ТЭО для завода по производству внутривенных растворов приведено в Приложении 3).

а) При продаже фармацевтических изделий, в отличие от большинства других продуктов, предпосылкой для выхода на рынок является регистрация продукта органами здравоохранения данной страны. Этим органам необходима всеобъемлющая документация по каждому виду продукции. После утверждения заявки на регистрацию выдается разрешение на сбыт продукции. В некоторых странах процедура утверждения занимает значительный период времени, что необходимо принять во внимание при календарном планировании проекта.

б) Фармацевтическая продукция жизненно важна для здоровья населения любой страны, поэтому множество стран ввело стандарты качества на товары, производимые и продаваемые на их территории.

Одни из наиболее важных стандартов, используемых сегодня в России, - производственные стандарты и, конечно, общий стандарт ГОСТ, связанный с нижеследующим:

Безопасная эксплуатация технического оборудования. В ходе разработки ТЭО следует прояснить эти и другие требования (например, противопожарная защита, строительство зданий, охрана окружающей среды и т.д.) и рассмотреть их влияние на проект.

Например, используемое для производства сырье должно соответствовать принятым в данной стране стандартам качества. Иногда это означает, что необходимо использовать высококачественное сырье (предназначенное специально для медицинских целей). В ходе ТЭО необходимо выяснить, имеется ли такое сырье на территории данной страны.

Например, при производстве внутривенных растворов требования к качеству относятся не только к используемым солям и сахарам, но и к полимерным материалам, используемым для производства пакетов, в которые упаковывается внутривенный раствор.

Для валютного баланса проекта очень важно, имеется ли сырье в данной стране или нет; существует большая разница между возможностью закупать сырье на месте или необходимостью импортировать его и платить за него иностранную валюту.

с) Как было упомянуто выше, фармацевтическая продукция важна для всего общества. Во многих странах правительство очень сильно вовлечено в эту сферу: оно не только выдает субсидии потребителям, но иногда и устанавливает цену на продукцию. Это означает, что независимо от изменения производственных издержек компания, которая занимается проектом, может увеличить цену продажи продукции только с разрешения правительства. Иногда правительство по политическим причинам отказывается давать такое разрешение, что может привести к резкому ухудшению ситуации с рентабельностью компании. Поэтому при расчете поступлений от продаж необходимо принять во внимание этот важный аспект - регулируется ли цена продажи государством.

#### • МОДЕЛЬ COMFAR

Для понимания, анализа и представления экономики проекта сторонам, предоставляющим собственный или заемный капитал, обычно создается компьютерная модель, отражающая экономику проекта. Необходимо подробно изучить затратную базу проекта и образование прибыли и создать модель, способную рассчитывать значения переменных. По мере развития проекта модель приобретает основное значение и становится ключевым механизмом управления. Она создается с целью моделирования таких факторов, как различные налоги, различные сценарии финансирования (с целью оптимизации соотношения собственных и заемных средств и определения оптимальной структуры наступления сроков платежа), а также для проведения всеохватывающего «анализа чувствительности», посредством которого можно задавать любые вопросы типа «что произойдет, если» и таким образом проверять жизнеспособность экономики проекта. Одна из таких моделей, программа COMFAR, разработана ЮНИДО для облегчения финансовой и экономической экспертизы инвестиционных проектов в дополнение к уже упоминавшемуся «Руководству по подготовке промышленного технико-экономического обоснования», подготовленному той же организацией, которое мы рекомендуем изучить. Эта программа позволяет пользователю моделировать краткосрочные и долгосрочные финансовые ситуации, возникающие в ходе реализации проекта. В ее пользу говорит опыт более чем тысячи пользователей из 120 стран. Программа COMFAR имеет графический пользовательский интерфейс со стандартизированной системой

символов и терминологией, делающей ее удобной в обращении. В настоящее время она совместима со средой MS Windows и некоторыми другими платформами, например, Macintosh. На будущее запланировано ее совмещение и с другими платформами. Эта модель обладает большим уровнем гибкости, позволяя пользователю выбирать степень детальности анализа в зависимости от его потребностей, например:

- регулируемый период планирования, сроком до 60 лет
- регулируемые временные структуры, строительство и пуск
- возможность выделения до 20 видов продукции
- возможность вводить данные в виде 20 типов валют
- возможность проведения экономического анализа
- возможность калькуляции себестоимости
- возможность учета роста цен/инфляции

В стандартную структуру инвестиционных, эксплуатационных и маркетинговых затрат можно вводить дополнительные подстатьи, а источники финансирования включают в себя собственные средства, долгосрочные займы, краткосрочное финансирование и определение условий распределения прибыли.

Система COMFAR позволяет отражать денежные потоки в местной и иностранной валютах и учитывать изменения курсов обмена. Программа снабжена рядом стандартных функций, позволяющих рассчитывать чистый оборотный капитал, обслуживание долга, годовую амортизацию основных средств и корпоративный налог. Из всего разнообразия финансовых коэффициентов и показателей эффективности пользователь может выбрать именно те, которые необходимы для экспертизы конкретного проекта. Кроме того, программа предоставляет возможность калькуляции себестоимости, распределения косвенных издержек по центрам прибыли (продуктам) и анализа с применением постоянных или текущих цен.

Для финансового анализа программа COMFAR создает следующие каталоги результатов:

- сводный баланс
- объем инвестиций
- производственные затраты производственная программа и план продаж

- источники финансирования и обслуживание долга
- результаты хозяйственной деятельности
  - движение денежных средств
  - дисконтированный поток денежных средств
  - отчет о прибыли
  - бухгалтерский баланс (с коэффициентами)
  - данные по калькуляции себестоимости
- финансовые коэффициенты и показатели эффективности
- условия безубыточности



В программе COMFAR есть возможность графического представления коэффициентов и структур потока денежных средств, затрат и доходов. И, наконец, при помощи анализа чувствительности можно показать, как изменяется чистое поступление наличных средств или рентабельность инвестиций при различных значениях, необходимых для расчетов переменных (цены продажи, стоимости единицы продукции, объема продаж и т.д.).

## **ФИНАНСИРОВАНИЕ**

### **Введение**

Когда компания создана, для ведения дел нужен капитал. Могут потребоваться, например, производственные и административные помещения, установки, механизмы и транспортные средства. Все это можно либо купить, либо взять в аренду; в первом случае издержки представляют собой постоянные капиталовложения. Кроме того, требуются средства для финансирования производства от закупки сырья до сбыта готовой продукции, для выплаты зарплат и оплаты накладных расходов: такие средства называются рабочим (или оборотным) капиталом. При расширении предприятия требуются новые вливания постоянного и оборотного капитала. При необходимости замены основных средств потребуются дополнительные расходы. Они (по крайней мере большая их часть) покрываются из прибыли за счет амортизационных отчислений в течение всего срока службы активов, но во время инфляции этих средств может оказаться недостаточно, и тогда потребуются новые вливания капитала.

### **Требуемый вид капитала**

Капитал обычно подразделяется на краткосрочный, среднесрочный и долгосрочный. Между ними нет жестко установленных различий, но краткосрочным капиталом обычно считаются обязательства, подлежащие выплате в течение года, среднесрочным - в течение от одного до десяти лет, а все остальное рассматривается как долгосрочный капитал (сюда входит рискованный капитал акционеров, называемый собственным капиталом, и долгосрочные займы, называемые привлеченным капиталом). Говоря в общем, потребность в оборотном капитале должна финансироваться за счет краткосрочного капитала, а постоянные капиталовложения в компанию должны представлять долгосрочный капитал. Среднесрочный капитал придает дополнительную гибкость и стабильность всей финансовой структуре: если ожидается, что движение средств по проекту окажется достаточным, чтобы вернуть первоначальные вложения в течение нескольких лет, тогда можно использовать среднесрочное финансирование.

## Долгосрочные средства

Виды финансирования, доступные компании, которая не зарегистрирована на фондовой бирже, в основном такие же, как и для зарегистрированной на бирже компании. Различие только в том, что незарегистрированная на бирже компания имеет доступ к гораздо более узкому кругу источников капитала, т.к. многие потенциальные кредиторы или акционеры не заинтересованы в некотируемых и, соответственно, нерыночных капиталовложениях.

В первую очередь компания будет опираться на постоянный капитал, вкладываемый инициаторами проекта, который дополняется банковскими займами. Капитал, обеспеченный инициаторами проекта, обычно представлен обыкновенными или привилегированными акциями. Обыкновенные акции представляют собой собственный, или рисковый, капитал компании. Владельцы таких акций имеют право на участие в доходах, т.е. на дивиденды. Таким образом, если компания процветает, ее обыкновенные акции могут вырасти в цене, но если дела идут плохо, акции могут обесцениться. Владельцы обыкновенных акций обычно имеют право контролировать деятельность компании путем голосования на общих собраниях. Привилегированные акции имеют те же обязательства, что и обыкновенные, но не имеют права голоса в том, что касается деятельности компании. В каком-то смысле привилегированные акции являются фиктивными акциями, представляют собой гибрид между займом и акциями. В бухгалтерском балансе они учитываются как обычные акции. В случае банкротства или ликвидации компании, расчеты с владельцами привилегированных акций проводятся после кредиторов, но до владельцев обыкновенных акций. Ставка дивиденда по привилегированным акциям обычно выше, чем процентная ставка по займам, что является отражением большей степени риска. Крупнейший недостаток привилегированных акций заключается в том, что выплаты дивидендов по ним не вычитаются из налогов, в то время как процентные ставки вычитаются.

Но в надлежащий срок, если компания расширяется быстрее, чем растет ее нераспределенная прибыль, наступает время, когда инициаторы проекта не могут обеспечить необходимые средства. Если компания еще не достигла той стадии, когда возможен выпуск новых акций на свободный рынок, то можно найти одну или несколько организаций, способных предоставить дополнительный капитал (в виде акций или сочетания акций и заемного капитала) при условии выпуска новых акций в течение нескольких следующих лет, что даст таким учреждениям возможность при желании реализовать свои инвестиции. Такой вид инвестиций называют венчурным капиталом. Подобное финансирование предоставляется целым рядом организаций. Торговые банки тоже достаточно активно работают в этом направлении, а страховые компании, пенсион-

ные фонды и другие организации могут принять участие в закрытом размещении ценных бумаг, если компания достаточно большая.

### **Среднесрочные средства**

Сюда входит аренда, покупка в рассрочку, проектное финансирование и срочные займы. Аренда и покупка в рассрочку больше всего подходят для такого имущества, как транспортные средства, установки, механизмы и офисное оборудование. При аренде право собственности на имущество остается за арендодателем, хотя арендатор имеет право на пользование имуществом в течение определенного периода в обмен на регулярные арендные платежи. В строгом смысле слова это не заем, и его часто называют забалансовым финансированием, потому что пока его не нужно отражать в бухгалтерском балансе компании. Аренда, основанная на налоговых привилегиях, особенно привлекательна для компании, у которой на настоящее время нет обязательств по выплате налогов. При покупке в рассрочку цена покупки и проценты на нее выплачиваются по частям в течение определенного периода, в конце которого собственность на имущество переходит к покупателю. На этом виде деятельности специализируется множество финансовых домов.

Подобным образом, торговые банки и другие виды банков могут взять на себя организацию финансирования для конкретного проекта. Это особенно гибкий вид финансирования, который предполагает обращение к различным источникам финансирования в соответствии с требованиями к движению средств по конкретному проекту.

И, наконец, банки иногда выдают долгосрочные кредиты на срок от 5 до 10 лет. Срочный кредит можно получить от одного банка, или можно создать синдикат из ряда различных банков для выдачи синдицированного кредита. Займы могут выдаваться на условиях фиксированной процентной ставки, но чаще используется плавающая ставка, т.е. уровень фиксированной ставки устанавливается периодически по преобладающей на данный момент ставке. В последнем случае можно также организовать получение средств в разной валюте в разное время.

### **Краткосрочные средства**

Сюда входят превышение остатка средств на банковском счете, банковские кредиты, банковские акцептные кредиты, переводные векселя, коммерческие кредиты, учет счетов-фактур и факторинг. Компании чаще всего используют превышение остатка средств на банковском счете и банковские кредиты. Они могут дополняться акцептными кредитами, когда банк берет на себя обязательства акцептовать подтвержденные переводные векселя до определенного лимита с тем, чтобы векселя можно было учесть по наилучшим ставкам. Векселя могут также использоваться в виде коммерческих кредитов, независимо от того, учитываются ли они

банком или дисконтными домами или нет. Кроме того, покупатели и поставщики могут заключать различные соглашения о сроке кредита на оплату товаров. И, наконец, многие организации специализируются на учете счетов-фактур и факторинге. Учет счетов-фактур означает финансирование немедленного погашения задолженности по счету-фактуре, которая затем взыскивается факторинговой компанией на свой риск за определенную плату. Все эти методы имеют одну общую особенность: они финансируют довольно небольшие возобновляемые торговые сделки, но в совокупности они обеспечивают финансирование значительной доли средств предприятия на постоянной основе.

### **Финансирование экспортных поставок**

Для оказания содействия экспортерам в финансировании их контрактов с иностранными покупателями во многих индустриально развитых странах действуют программы экспортных кредитов, которые имеют две основные цели: во-первых, предоставить экспортерам страхование от политических и коммерческих рисков, а также от рисков ограничения перевода средств из одной страны в другую, при участии в экспортных контрактах, и во-вторых, содействовать предоставлению кредитов на привлекательных условиях зарубежным покупателям средств производства и соответствующих услуг.

### **Источники финансирования**

Теперь перейдем к вопросу о том, откуда компания получает необходимые средства. Ясно, что новая компания нуждается в средствах для финансирования своей деятельности до того, как начнутся поступления от продаж. Большинству компаний для непрерывного ведения дел требуется внешнее финансирование. При принятии и выполнении решений о финансировании, большинство компаний пользуется услугами инвестиционных банков, которые оказывают содействие в определении наилучшей структуры капитала и финансовой стратегии, а также в организации закрытого финансирования (путем размещения акций среди одного-двух крупных покупателей), и выступают в роли гаранта при финансировании путем выпуска акций на свободный рынок. В коммерческих банках, компаниях по работе с ценными бумагами или независимых компаниях могут быть свои инвестиционные подразделения или отделы. Небольшие инвестиционные банки обычно служат посредниками между источниками финансирования и компаниями, а сами не выступают в роли гарантов или инвесторов.

Существует только два способа организации финансирования:

- предоставление другим лицам права на участие в собственности компании путем продажи акций (финансирование путем выпуска акций), или
- займы (финансирование за счет заемных средств)

Преимущества и недостатки собственного и заемного капитала обсуждались выше. Теперь перейдем к рассмотрению источников этих средств.

#### Источники финансирования путем выпуска акций

Выпуск новых акций на свободный рынок позволяет получить доступ к тысячам покупателей, а закрытое размещение акций подразумевает одного или двух покупателей. Поэтому эти два процесса имеют значительные различия. При финансировании путем выпуска акций на свободный рынок главную роль играют гаранты, которые гарантируют продажу акций по определенной цене или соглашаются предпринять попытку продать акции. Гаранты проводят анализ положения компании и текущего состояния рынка, устанавливают цену на акции и продают их на свободном рынке. Процесс продажи может, однако, занять достаточно большое время. Самые большие издержки при продаже акций на свободном рынке - выплачиваемое гаранту комиссионное вознаграждение, которое обычно составляет от 1-2% до 10% от стоимости продаваемых акций. Есть и другие, довольно значительные, издержки, например, оплата юридических и бухгалтерских услуг, услуг по связям с общественностью и регистрационных взносов.

Диапазон закрытых источников финансирования путем выпуска акций весьма широк - от физических лиц до корпораций. На одном полюсе может находиться родственник, помогающий предпринимателю начать свое дело путем вливания акционерного капитала, на другом - огромные пенсионные фонды, страховые компании и т.д., частью стратегии которых является покупка акций при их закрытом размещении. Между этими двумя полюсами находятся и обеспеченные физические лица, и инвестиционные компании, и действующие компании, заинтересованные в покупке акций определенных компаний. Хотя компания может и сама иметь сведения о привлекательном источнике финансирования, обычно для поиска покупателей при закрытом предложении акций привлекаются инвестиционные банки.

Венчурный капитал - основной источник финансирования путем выпуска акций вновь созданных и мелких компаний, которые не имеют доступа ни к свободным рынкам акций, ни к финансированию за счет заемного капитала. Организации, предоставляющие венчурный капитал, создают небольшие компании, предоставляя им инвестиции и свой управленческий и финансовый опыт. Часто, но не всегда, они специализируются на новых технологиях. В дополнение к собственным инвестициям, они часто организуют финансирование из других источников, которое небольшие компании не могли бы получить сами по себе. Компании, предоставляющие венчурный капитал, не требуют за свои услуги гонорара. Они получают прибыль за счет повышения стоимости акций, которыми они владеют, и часто за счет продажи акций на широком рынке, что рано или поздно происходит. В зависимости от ситуации их доля

в компании может составлять 20-70%. Даже если они не имеют контрольного пакета, они обычно приобретают контроль над компанией при помощи условий договора, которые, например, позволяют им выбирать новый совет директоров, если стоимость акций или прибыль данной компании не достигла определенного уровня к определенному сроку.

#### Источники финансирования за счет заемных средств

Долг - это обязательство по выплате или возврату, а долговое финансирование - это право использования чужих денег и ресурсов в обмен на такое обязательство. Существует ряд видов заемного финансирования и множество способов их классификации, и не все из них применимы к любой компании - многое зависит от ее размера, сильных сторон и срока финансирования.

Кредиторы заинтересованы не только в обеспечении долга, т.е. в том, что кредитор получит в случае невыплаты долга. Они не хотели бы остаться с кучей заводского оборудования на руках, и поэтому заинтересованы в платежеспособности заемщика, т.е. в его финансовой устойчивости, вытекающей из бухгалтерского баланса, и также в доходах от деятельности заемщика и в движении его денежных средств. Поэтому слабые компании часто не могут получить среднесрочное финансирование, даже при предложении хорошего обеспечения кредита, и им остается довольствоваться только ограниченным кругом источников более дорогостоящих краткосрочных займов.

Самый универсальный вид заемного финансирования - торговые кредиты, т.е. обычный процесс покупки сырья, материалов, продукции, вспомогательных материалов и т.д. в кредит. Таким образом, поставщики являются первым основным источником заемного финансирования. Этот вид финансирования доступен, обычно безпроцентен и удобен. Увеличение кредиторской задолженности - распространенный способ частичного финансирования деятельности компании. Кроме торговых кредитов, самым распространенным источником всех видов займов является банковское финансирование.

Процентная ставка банковского финансирования - переменная величина, которая обычно привязывается к базисной ставке крупнейших банков, по которой они в данный момент выдают займы своим самым кредитоспособным клиентам, обычно крупным, сильным компаниям. Более мелкие компании обычно платят по более высокой, чем базисная, ставке, в зависимости от их положения и отношений с банком.

Итак, наиболее распространенные источники финансирования за счет заемных средств следующие:

- коммерческие банки;
- инвестиционные банки;
- международные банки развития (например, МФК и ЕБРР);
- агентства по экспортным кредитам;
- поставщики.

## **Общая структура капитала.**

### **Соотношение собственных и заемных средств.**

Мы обрисовали основные способы обеспечения финансирования компании. До того, как приступить к организации финансирования, компания должна четко представлять, на что ей требуется капитал, будут ли это постоянные капиталовложения или средства, которые придется возмещать из потока денежных средств в течение определенного периода, и каков будет процент окупаемости капиталовложений. Затем нужно решить, как обеспечить финансирование наилучшим образом. Например, в случае инвестиций с высокой степенью риска лучшим источником финансирования, скорее всего, будет собственный (рисковый) капитал, но если речь идет о долговременных инвестициях со сравнительно небольшим риском, тогда больше подойдет привлеченный капитал. Если проект среднесрочный, тогда можно рассмотреть возможность организации проектного финансирования, а при необходимости финансировать оборотный капитал следует обратить внимание на превышение остатка средств на банковском счете. Во всех случаях нужно иметь в виду различные альтернативные методы, которыми можно дополнить поток денежных средств, с тем, чтобы свести к минимуму количество необходимого нового капитала. И, наконец, процент окупаемости капиталовложений должен устанавливаться на основе стоимости капитала, чтобы обеспечить достаточную доходность капиталовложений.

Очень важно обеспечить необходимое равновесие между собственным и привлеченным капиталом в финансовой структуре компании, т.е. соотношением собственных и заемных средств. Если источники дохода компании достаточно стабильны и гарантированы, то она может позволить себе высокую долю заемных средств. Однако если она действует в цикличной отрасли, то было бы разумнее держать долю заемных средств на низком уровне, т.к. проценты по займам нужно выплачивать как в благоприятные, так и в неблагоприятные периоды. Если испытываемые компанией временные трудности в сочетании с необходимостью выплачивать высокие проценты приведут к убыткам, то положение компании сильно пострадает. Степень финансового риска зависит от абсолютного размера заимствований и от доли займов, полученных на условиях плавающей процентной ставки, которая может расти быстрее, чем доходы компании. Во время инфляции компании выгоднее всего брать кредиты по фиксированной ставке. Но чем больше компания приближается к уровню, который считается чрезмерно высоким для общего размера заимствований, тем с большей неохотой кредиторы идут на предоставление новых средств и тем большей опасности подвергаются интересы существующих акционеров.

Цель финансового управления компанией должна заключаться в обеспечении достаточного количества средств с наименьшими затратами с учетом всех вышеуказанных факторов и в увеличении прибыли держателей обыкновенных акций.

## СОВМЕСТНЫЕ ПРЕДПРИЯТИЯ

Компании постоянно находятся в поиске более эффективных способов достижения своих целей. Эти цели могут быть достигнуты одним из трех способов:

- внутреннее развитие компании;
- слияние и поглощение;
- совместные предприятия.

Внутренне развитие компании - это подход с точки зрения выполнения определенных задач, когда компании стремятся к достижению запланированного уровня роста при помощи собственных управленческих, технологических, финансовых и трудовых ресурсов. В случаях, когда такие ресурсы на данный момент отсутствуют, компания использует собственные возможности для их получения.

Слияние может рассматриваться как один из видов поглощения. В обоих случаях основной вопрос - стоимость компании. После оценки стоимости компании, которая является объектом приобретения, можно сделать выбор относительно закупки всех или части ее акций. Сделка, при которой все акции одной компании покупаются другой, называется поглощением. При слиянии акции обычно обмениваются, что требует взаимной оценки компаниями друг друга. Возможно и предложение покупки акций за наличные за счет имеющихся ресурсов или прямых кредитов. Иногда для этой цели берется кредит под активы компании, которая является объектом слияния.

Все более популярными становятся совместные предприятия, не только между компаниями из развитых стран с одной стороны и из развивающихся с другой, но и внутри одной страны. Общепринятого определения совместного предприятия (СП) не существует. Приведем лишь одно их существующих определений: «СП - это объединение усилий двух или более компаний, действующих в одной или разных странах, для осуществления определенного вида деятельности (промышленной, коммерческой, инвестиционной, производственной или торговой)». С инвестиционной точки зрения, совместные предприятия рассматриваются как прямые иностранные инвестиции.

В самом широком смысле, международное СП обладает следующими характеристиками:

- СП создается более чем одной компанией, т.е. одним из факторов является совместное владение;
- СП является отдельным предприятием;
- создание СП подразумевает долгосрочную перспективу;
- СП представляет собой объединение активов/ресурсов - материальных и нематериальных - двух или более партнеров;



- в своей деятельности СП в основном руководствуется экономическими соображениями;

- в большинстве случаев (хотя это не обязательно является правилом), партнеры по СП являются представителями одной или более различных стран;

- деятельность СП регулируется либо корпоративным, либо контрактным законодательством.

Существует два основных типа СП:

- Акционерное

- Договорное

В акционерном СП оба партнера обеспечивают капитал и управление СП и делят между собой как риски, так и прибыли и убытки. В договорном СП одна компания предоставляет, например, средства и оборудование, а другой партнер отвечает за земельный участок, производственные помещения, трудовые ресурсы и управление, в то время как прибыль распределяется в согласованном сторонами соотношении. В частности, акционерные СП - это предприятия, при создании которых партнеры четко выражают свое желание управлять СП в течение долгого периода времени на постоянной основе. Договорные СП создаются на определенный срок, и стороны с самого начала четко выражают намерение прервать свои отношения в установленный момент времени.

Многие зарубежные СП создаются с целью сочетания прямых инвестиций, лицензирования и торговли. Партнер по СП может получить компенсацию в виде пакета, состоящего из части прибыли на вложения в акции, плюс роялти, плюс гонорары за техническое обслуживание и управление, плюс наценка на компоненты или готовую продукцию, проданные СП.

Однако процесс создания СП с иностранным партнером довольно сложен. Существует множество факторов, внешних и внутренних по отношению к компании, которые следует принять во внимание. Начнем с того, что две компании (или более) ведут совместную деятельность, несмотря на разделяющее их огромное расстояние, на то, что они работают в различных условиях, в различной культурной среде, имеют свои собственные стили управления и т.д. Кроме того, возникают технические вопросы, связанные с продукцией, технологией, маркетингом, финансированием, организационной структурой и т.п. Далее, следует обратить внимание на нормы, правила, процедуры и другие правовые особенности страны, на территории которой создается СП. В довершение всего, решающее значение часто играет человеческий фактор. Будущее СП часто зависит от причин, в силу которых партнеры решают объединить свои усилия и начать сотрудничество. Несмотря на все эти трудности, СП до сих пор является одним из самых гибких и привлекательных способов ведения международных операций.

**Факторы риска и анализ чувствительности**

Под риском имеется в виду неопределенность, нестабильность. При составлении сметы капиталовложений ни один проект не может считаться абсолютно свободным от рисков. Поток средств по проекту в будущем может неожиданно уменьшиться или увеличиться. Существует множество факторов, которые могут привести к уменьшению ожидаемого потока средств, например, потеря доли рынка, увеличение себестоимости реализованной продукции, введение новых норм охраны окружающей среды, неучтенные финансовые издержки.

В большинстве случаев финансирования проектов сами риски имеют сложную структуру. К обычным рискам предпринимателя, связанным со спросом, поставками, управлением и конкуренцией, добавляются такие факторы, как долгосрочность финансовых обязательств и политические риски, обусловленные как страной, в которой осуществляется проект, так и странами организаторов проекта. Необходимо отметить, что сам по себе риск нельзя уменьшить какими-либо способами, хотя подверженность инвестора или кредитора этому риску уменьшить можно. Риск - это возможность наступления события, а не неотъемлемая черта определенного инвестора или кредитора. Когда инвестор боится от конкретного риска или находит гарантов, либо какую-либо сторону, намеренную принять на себя последствия риска, природа риска не меняется, хотя инвестор становится менее подверженным ему в случае его возникновения. Каждый проект сталкивается с различными факторами риска. Одни из них обусловлены особенностями проекта, другие страной, а третьи имеют общий характер. Относительное значение каждого фактора зависит от самого проекта, изменчивости экономической и политической среды и приоритетов финансовых институтов. Поэтому так важно, чтобы в состав ТЭО входило тщательное исследование относящихся к проекту факторов риска. Необходимо определить, понять и проанализировать каждый фактор риска. После этого, по возможности, следует определить величину каждого риска, провести испытания проекта на чувствительность к факторам риска различной интенсивности и их комбинациям, а также осуществить оценку распределения рисков между участниками проекта. Приводим примерный перечень подлежащих анализу факторов риска:

- риски партнеров, управленческие риски;
- финансовые риски, обусловленные валютными операциями, процентной ставкой и стоимостью товара;
- риск, обусловленный завершением проекта;
- риски рынка;
- промышленные риски; цикл и структура;
- производственные риски;

- риски, обусловленные законодательством, налогообложением, регулированием;

- риски, обусловленные страной.

Необходимо прокомментировать последствия возможного воздействия основных факторов риска на финансовую норму прибыли и предложить меры по уменьшению факторов риска.

Оценка финансовых рисков проводится при помощи анализа чувствительности. Это популярный способ выяснить, как меняется прибыль от проекта при изменении, например, расходов на продажи, рабочую силу или материалы, а также при изменении учетной ставки или любого другого фактора риска. При значительном уровне инфляции в стране осуществления проекта, следует проанализировать риски, обусловленные инфляцией и девальвацией местной валюты.

Однако необходимо отметить, что у анализа чувствительности есть свои слабые стороны, заключающиеся, например, в том, что все переменные рассматриваются по отдельности. Это значительно ограничивает степень оценки сочетаний переменных, исходя непосредственно из имеющихся данных. Еще одна слабая сторона такого анализа заключается в том, что диаграмма чувствительности не отражает ожидаемую вероятность наступления какого-либо события.

Более сложный вид анализа рисков - анализ вероятностей. Он преодолевает ограниченность анализа чувствительности, указывая распределение вероятностей для каждой переменной и затем рассматривая ситуации, при которых некоторые или все переменные могут одновременно изменить свои первоначальные значения. Проблема оценки комбинаций различных рисков обычно преодолевается при помощи выборочного подхода, когда анализ проводится несколько раз с произвольно выбранными значениями каждой переменной, например, по методу Монте-Карло.

## *Приложение 2*

### **Показатели и коэффициенты рентабельности.**

#### **Финансовые коэффициенты**

#### ***Введение в дисконтирование***

В применении к сфере финансов старая пословица «Синица в руках лучше журавля в небе» имеет глубокий смысл. По отношению к денежным средствам это означает, что средства, имеющиеся сегодня, лучше, чем те, которые могут быть получены в будущем. Другими словами, стоимость денег меняется со временем. Естественно, что инвесторы предпочитают иметь наличность сейчас, а не в будущем, чтобы иметь возможность увеличить ее стоимость. Это, конечно, главная цель любого финансового управляющего. Помимо этой основной причины, в силу которой средства, имеющиеся в наличии на настоящий момент, лучше тех,

которые могут быть получены в будущем, нужно также принимать в расчет факторы, уменьшающие стоимость денег с течением времени. Существуют три важных причины, в силу которых стоимость денег все более уменьшается со временем: инфляция, риск и предпочтение, отдаваемое ликвидности.

Инфляция связана с общим ростом цен в экономике. При росте цен стоимость денег уменьшается, и в силу возможности роста цен в будущем ценность денег в будущем окажется меньше, чем сегодня. Иными словами, покупательная способность денежной единицы сегодня выше, чем завтра, т.к. завтра ее стоимость понизится из-за роста цен.

Риск, или неуверенность в будущем, также приводит к понижению стоимости денег. В силу неопределенности будущего риск возрастает с течением времени. Будущее экономики или финансовые тенденции в других странах мира предсказать с уверенностью нельзя. Невозможно точно предвидеть, что произойдет завтра со средствами, инвестированными сегодня. Нет никакой гарантии, что компания, которая сегодня обладает финансовой устойчивостью, сможет сохранить ее в будущем. Нельзя гарантировать дивиденды инвесторам, и нельзя быть полностью уверенным в том, что вложенный капитал и проценты по нему будут выплачены в соответствии с заключенным с кредитором соглашением.

Ликвидность имеет для инвестора такое же большое значение, как и для компании. Она показывает, насколько легко можно обратить активы в наличность. Инвесторы отдают предпочтение ликвидности активов, т.е. предпочитают иметь наличность на случай возникновения непредвиденных обстоятельств или финансовых претензий вложению средств в активы, которые будут приносить доходы в будущем. Когда кредиторы или инвесторы отказываются от наличности ради высокорискованных доходов в будущем, они требуют высоких премий, или высокой доходности, на вложенные средства в качестве компенсации за меньшую ликвидность. И, наоборот, при вложении капитала в активы с низкой степенью риска они рассчитывают на меньшие премии.

Любые обоснованные капиталовложения или обязательства по предоставлению средств должны обеспечивать увеличение их стоимости с течением времени. Зная ожидаемый коэффициент окупаемости капиталовложений, можно определить, как возрастет денежная стоимость вложенных средств в будущем. Такие расчеты называются определением будущей стоимости инвестиций. Существует два способа определения будущей стоимости капиталовложений: по формуле или при помощи таблицы будущей стоимости.

Другие важные понятия - текущая дисконтированная стоимость и ставка дисконта. Дисконтированная стоимость позволяет сравнить доходность различных проектов или инвестиций за период в несколько лет. Она выражает денежную стоимость будущих доходов или прибыли, к ко-

торым применена ставка дисконта. Ставка дисконта (или коэффициент капитализации) - это процентная ставка, применяемая к ряду будущих платежей с целью приведения их в соответствие с риском и неопределенностью фактора времени.

Для расчета дисконтированной стоимости нужно определить ставку дисконта на основании степени риска проекта и инвестиций в него. Степень риска подчиняется простой закономерности: высокая степень риска означает высокую ставку дисконта, а низкая степень - низкую ставку. Как и будущую стоимость, текущую дисконтированную стоимость можно определить двумя путями: по формуле или при помощи таблицы дисконтированной стоимости.

Показатели рентабельности

Срок окупаемости. Количество лет, необходимых для возврата первоначального капиталовложения, называется сроком окупаемости. Если срок окупаемости приемлем для компании, то проект принимается к исполнению. Пусть максимальный приемлемый период для компании составляет 4 года. Предположим, что ежегодный поток наличности по проекту составляет \$20.000 в течение 6 следующих лет, и что первоначальные инвестиции составили \$70.000. Простой расчет показывает, что через 4 года движение средств по проекту принесет \$80.000 ( $4 \text{ года} \times \$20.000 = \$80.000$ ). Отсюда следует, что данный срок приемлем, потому что первоначальные инвестиции окупятся менее чем за 4 года.

Метод срока окупаемости имеет свои преимущества и недостатки. Главное его преимущество состоит в легкости его использования. Поэтому, когда аналитикам нужно быстро оценить степень риска, они могут при помощи срока окупаемости понять, окупится ли инвестиционный капитал в разумные сроки.

Основной недостаток метода заключается в том, что он не принимает во внимание изменение стоимости денег с течением времени, не делает различия между стоимостью притока наличных размером в 100 долларов в течение первого года и тем же притоком наличности в последующие годы. Кроме того, метод срока окупаемости не берет в расчет приток наличности, полученный после возврата основного капиталовложения. В силу таких значительных недостатков этот метод недостаточен хорош для принятия решения об инвестициях.

Чистая текущая дисконтированная стоимость. Анализ, учитывающий стоимость денег в зависимости от времени, называется анализом дисконтированного движения средств. Чистая текущая дисконтированная стоимость любого такого потока наличности является алгебраической суммой значений текущей дисконтированной стоимости чистых свободных средств в каждый период при использовании определенной процентной ставки (называемой ставкой дисконтирования).

Выбранный процент обычно представляет собой минимальную приемлемую доходность, или доходность, которую можно получить от кон-

курентоспособных инвестиций, или стоимость капитала компании. Выбор процентной ставки имеет решающее значение для определения результатов, особенно при сравнении проекта с довольно небольшим, но быстрым притоком поступлений с проектом, приток поступлений которого больше, но наступает позднее.

Внутренняя норма рентабельности. С вышеупомянутым связан метод внутренней нормы рентабельности, представляющий собой процентную ставку, при которой чистая текущая дисконтированная стоимость принимает нулевое значение. Расчет внутренней нормы рентабельности довольно сложен, так как он включает в себя способы решения уравнений текущей дисконтированной стоимости для определения процентной ставки. К счастью, существуют специальные калькуляторы и компьютерные программы для таких вычислений.

### ***Финансовые коэффициенты***

Анализ коэффициентов помогает выявить общее финансовое положение компании, дает аналитикам и инвесторам возможность определить, подвержена ли компания риску несостоятельности и каково ее положение по сравнению со всей отраслью или с ее конкурентами. При помощи коэффициентов инвесторы могут оценить результаты деятельности компании и ее развитие. Плохие финансовые коэффициенты обычно приводят к повышению финансовых издержек, а хорошие обычно означают, что инвесторы будут готовы предоставить компании средства по более разумной цене. Банки используют коэффициенты для определения размера выдаваемого компании кредита.

Если деятельность компании не приносит такого количества поступлений, которое достаточно для периодической выплаты процентов по займу, кредиторы начинают волноваться. Кроме того, они проявляют озабоченность по поводу компаний, у которых много долгов, т.к. тенденция к снижению экономической активности может привести к несостоятельности. Аналитики, занимающиеся ценными бумагами, постоянно следят за различными финансовыми коэффициентами компаний, используя таблицы коэффициентов. С помощью такого анализа они могут обнаружить сильные и слабые стороны различных компаний.

Руководители часто используют финансовые коэффициенты, чтобы контролировать деятельность своих компаний, следить за эффективностью использования имеющихся средств и иметь возможность избежать несостоятельности. Основная цель этого заключается в том, чтобы определить, улучшается ли финансовое и производственное положение компании с течением времени и каковы ее коэффициенты по сравнению с конкурентами. Если коэффициенты упали ниже определенного уровня, руководитель должен восстановить контроль над деятельностью компании до того, как у нее возникнут серьезные проблемы.

Анализ коэффициентов помогает лучше понять связь между бухгалтерским балансом и отчетом о прибылях. Например, для расчета полученной компанией прибыли на вложенный капитал нужно взять данные по совокупным активам компании из баланса и данные по чистой прибыли из отчета о прибыли. Кроме того, некоторые коэффициенты могут указывать на эффективность использования активов и качество структуры обязательств. Ясно, что использование финансовых коэффициентов – важный инструмент современного финансового планирования.

Несмотря на все многообразие отдельных коэффициентов, их обычно разделяют на 4 основные категории:

коэффициенты ликвидности;

коэффициенты экономической активности;

коэффициенты задолженности, коэффициенты доходности;

Коэффициенты ликвидности показывают, насколько легко компания может погасить свои краткосрочные обязательства. Коэффициенты экономической активности говорят о том, насколько быстро компания взимает дебиторскую задолженность или оплачивает свои счета, а также о скорости оборота кредиторской задолженности, запасов и дебиторской задолженности. Чем быстрее компания взимает причитающуюся ей задолженность и чем медленнее она погашает свою собственную, тем она богаче – в определенных пределах.

Коэффициенты задолженности выявляют соотношение собственных и заемных средств и степень обремененности компании долгами. Коэффициенты задолженности могут предупредить руководство о необходимости изменения структуры финансирования компании еще до появления проблем с несостоятельностью. Коэффициенты доходности указывают на эффективность использования активов в целях обеспечения продаж, удержания себестоимости на необходимом уровне и получения чистого дохода.

Ниже приводится по несколько примеров коэффициентов из каждой категории:

### Коэффициенты ликвидности

$$\begin{aligned} \text{а) коэффициент текущей ликвидности} &= \frac{\text{Оборотные средства}}{\text{Краткосрочные обязательства}} \\ \text{б) коэффициент лакмусовой бумажки} &= \frac{\text{Оборотные средства} - \text{запасы}}{\text{Краткосрочные обязательства}} \\ &(\text{срочной ликвидности}) \end{aligned}$$

Исключая менее определенные значения запасов и сосредотачиваясь на легко обращааемых в наличность активах, коэффициент срочной

ликвидности определяет, сможет ли компания покрыть свои кредиторские обязательства в случае резкого сокращения объема продаж.

### Коэффициенты экономической активности

$$\text{а) средний период погашения дебиторской задолженности} = \frac{\text{Дебиторская задолженность}}{(\text{Годовой объем продаж в кредит} / 360 \text{ дн.})}$$

Этот коэффициент показывает, какой срок занимает обращение дебиторской задолженности в наличные. Заметим, что из объема продаж исключаются продажи за наличные.

$$\text{б) оборачиваемость запасов} = \frac{\text{Себестоимость реализованной продукции}}{\text{Средний запас}}$$

Оборачиваемость запасов - важный для компании фактор, т.к. запасы являются самым неликвидным видом оборотных средств. Т.к. запасы связывают средства компании, ей выгодно продать запасы как можно быстрее для высвобождения средств для других целей. Обычно высокая оборачиваемость запасов считается признаком эффективного использования таких активов.

### Коэффициенты задолженности

$$\text{а) коэффициент задолженности} = \frac{\text{Совокупные обязательства}}{\text{Совокупные активы}}$$

Коэффициент задолженности выражает долю совокупных активов, финансируемых за счет заемных средств. Чем ниже коэффициент задолженности, тем меньше отношение собственных и заемных средств; чем выше коэффициент задолженности, тем больше соотношение собственных и заемных средств.

$$\text{б) отношение заемных и собственных средств} = \frac{\text{Долгосрочная задолженность} + \text{стоимость аренды}}{\text{Акционерный капитал}}$$

Это уже знакомый коэффициент задолженности, показывающий отношение между долгосрочными заемными средствами и акционерным капиталом. Этот коэффициент является показателем финансового риска проекта по отношению к собственному и заемному капиталу.

$$\text{в) коэффициент покрытия процента} = \frac{\text{Прибыль до выплаты процентов и налогов}}{\text{Расходы на выплату годовых процентов}}$$



Очень важно выявить способность компании выплачивать проценты. Этот коэффициент показывает, насколько выплачиваемые компанией проценты покрыты ее операционной прибылью (прибылью до выплаты процентов и налогов). Он выявляет способность компании выплачивать проценты. Очевидно, что чем выше ставка, тем лучше ситуация с выплатой долгов кредиторам.

#### Коэффициенты доходности

Инвесторы, акционеры и финансовые менеджеры обращают большое внимание на доходность компаний. Анализ доходов начинается с рассмотрения способа использования структуры активов компании. Хорошие управляющие эффективно используют свои активы. Путем повышения производительности они способны уменьшить или контролировать расходы. Нормы прибыли любой компании - важный показатель для управляющего, если он намеревается привлекать капитал и обеспечивать успешное финансирование роста компании.

Если нормы прибыли определенной компании падают ниже приемлемого уровня, то уменьшается и стоимость компании. Именно поэтому показатели прибыли являются для любой компании решающими.

$$\text{а) коэффициент валовой прибыли} = \frac{\text{Объем продаж}}{\text{Себестоимость реализации продукции}}$$

Этот коэффициент показывает эффективность использования руководством компании ее материальных и трудовых ресурсов в процессе производства.

$$\text{б) коэффициент операционной рентабельности} = \frac{\text{Прибыль до выплаты процентов и налогов}}{\text{Объем продаж}}$$

Этот коэффициент показывает степень достигнутого руководством успеха в получении дохода от деятельности компании.

$$\text{в) коэффициент отдачи акционерного капитала} = \frac{\text{Чистая прибыль после выплаты налогов}}{\text{Акционерный капитал}}$$

Коэффициент отдачи акционерного капитала показывает норму прибыли акционеров. Аналитики, занимающиеся ценными бумагами, а также акционеры, проявляют особый интерес к этому коэффициенту.

$$\text{г) прибыль на вложенный капитал} = \frac{\text{Чистая прибыль}}{\text{Объем продаж}} \times \frac{\text{Объем продаж}}{\text{Совокупные активы}} = \frac{\text{Чистая прибыль}}{\text{Совокупные активы}}$$

Смысл этой формулы состоит в сравнении способа получения прибыли компанией и способа использования ее активов для обеспечения продаж. Если активы используются эффективно, то доход (и прибыль на вложенный капитал) будут высокими; в противном случае доход (и прибыль на вложенный капитал) будут низкими.

И, наконец, небольшое предостережение. Разумное использование коэффициентов предусматривает их применение в совокупности с другой информацией. Финансовые коэффициенты получают более глубокий смысл при сопоставлении со средними показателями конкурентов, отрасли в целом или лучших компаний отрасли. Отраслевые и другие внешние коэффициенты представляют собой ориентировочные показатели для сравнения финансового положения компании и ее рентабельности с другими компаниями в определенный момент времени или за определенный период.

Отслеживая изменения этих коэффициентов, управляющие получают возможность видеть сильные или слабые стороны компании в их развитии и принимать соответствующие меры.

Кроме того, следует убедиться, что коэффициенты согласуемы между собой и сравнимы. Некоторые компании используют различные методы оценки запасов или различную политику в отношении амортизации. Другие компании могут вести отчетность на различной финансовой основе. Средние отраслевые показатели могут оказаться необъективными, отражая ситуацию в пользу мелких или крупных компаний. Для обеспечения как можно более репрезентативного сравнения коэффициентов, следует провести тщательный анализ истолкования методов бухучета и используемых компанией различных методов расчета издержек (например, при помощи методов равномерного или ускоренного начисления износа) для финансовой отчетности. Следует внимательно прочесть сноски и примечания к отчетам.

Не нужно забывать, что финансовые коэффициенты обеспечивают только часть данных, необходимых для оценки общих результатов деятельности и эффективности компании. Для получения полного представления о финансовом положении компании следует принять во внимание и другие факторы, например, риск.

### *Анализ безубыточности*

#### *Общие соображения*

Финансовый риск, вытекающий из зависимости компании от заемных средств, сопряжен с немаловажной проблемой: благодаря ему возможность получения прибыли становится менее стабильной. Поэтому при определении своей финансовой стратегии каждая компания сталкивается с необходимостью принять непростое решение: какую степень риска она готова на себя взять. В этом контексте стоит

заметить, что степень риска можно в принципе регулировать при помощи изменения финансовой структуры компании и структуры ее активов. Чем выше доля основных средств, тем больше степень операционного риска: предполагается, что такой компании следует иметь довольно умеренную долю заемных средств. Иными словами, высокая доля заемных средств и большая доля постоянных затрат - не совсем удачная комбинация.

Для планирования доходов на основе затрат и объема продаж повсеместно используется анализ безубыточности (также называемый анализом зависимости затрат, объема производства и прибыли). Используя алгебраический, либо графический методы, плановики могут рассчитать точку равновесия. Точка равновесия означает объем продаж, при котором компания не терпит убытков и не получает дохода. В сущности, точка равновесия означает порог, с которого деятельность компании начинает приносить прибыль. Если объем продаж ниже этой точки, то компания терпит убытки, если выше - приносит прибыль. С процедурной точки зрения, решающая стадия анализа безубыточности - разделение постоянных и переменных затрат.

### *Постоянные и переменные затраты*

Некоторые издержки приходится оплачивать даже в том случае, если компании не удалось продать ни одной единицы продукции. Другие затраты возникают в ходе производства и продажи продукции. Первые называются постоянными, а вторые - переменными затратами. Постоянные издержки - это затраты по контрактам, которые выплачиваются независимо от объема производства или продаж. Типичные примеры таких затрат: арендные и коммунальные платежи, страховые премии, выплата зарплат руководителям и персоналу компании, налог на имущество, амортизация и выплата процентов. Переменные издержки напрямую зависят от объема производства и продаж. Обычно в переменные затраты входит стоимость производства (т.е. рабочая сила, сырье и материалы), торговые комиссионные и расходы на доставку продукции. При повышении объема производства/продаж постоянные затраты остаются на том же уровне, а переменные затраты возрастают. С другой точки зрения, постоянные затраты являются функцией времени, а переменные - функцией объема. Определив два этих вида затрат, можно приступить к расчету точки равновесия.

### *Алгебраические методы*

Использованные обозначения:

FC = Total fixed costs (совокупные постоянные затраты)

P = Price (per unit) (цена единицы продукции)

VC = Variable cost (per unit) (переменные затраты на единицу продукции)

BEP = Break-even point (точка равновесия)

Формула для расчета точки равновесия (в единицах продукции):

$$\text{ВЕР (в единицах продукции)} = \frac{FC}{PVC}$$

Разность между ценой продажи  $P$  и переменными затратами на единицу продукции  $VC$  называется маржинальной прибылью. Иными словами, маржинальная прибыль - это доля продажной цены единицы продукции, которая находится за пределами переменных затрат и которую можно отнести к постоянным затратам. Выше точки равновесия, маржинальная прибыль вносит свой вклад в доходы, а также в постоянные затраты. Переменные затраты обычно выражаются в виде доли от продажной цены единицы продукции.

#### *Анализ безубыточности: сильные стороны и недостатки*

Как и другие инструменты планирования, анализ безубыточности не является панацеей. У него есть свои сильные стороны и свои недостатки. Положительная черта такого анализа заключается в том, что он вынуждает плановиков устанавливать реальную взаимосвязь между затратами, объемом производства и прибылью. Все три переменные связаны между собой, поэтому изменение одной порождает изменения двух остальных. Анализ безубыточности дает плановикам возможность задавать вопросы типа «что произойдет, если» касательно воздействий, оказываемых изменением цен и изменяющимися значениями запланированной прибыли.

Основная проблема анализа безубыточности состоит в том, что иногда трудно разделить постоянные и переменные затраты друг от друга. В этом случае генеральным директорам компаний следует привлекать на помощь бухгалтеров. Кроме того, в силу сложных факторов, действующих в области предложения и спроса, анализ безубыточности не может считаться надежным инструментом для установления цен. Его лучше использовать в качестве инструмента общего характера в процессе планирования и принятия решений.

**Примерная структура технико-экономического обоснования  
(фармацевтический проект)**

**1 ОБЗОР И ВЫВОДЫ**

- 1.1 Описание проекта
- 1.2 Финансирование проекта
- 1.3 Обоснования

**2 ПОДОПЛЕКА ПРОЕКТА**

- 2.1 Проведение исследования
- 2.2 Описание инфузионных растворов большого объема
- 2.3 Описание различных материалов, которые можно использовать для изготовления контейнеров для инфузионных растворов
- 2.4 Сведения о рынке
  - 2.4.1 Основная информация о рынке - население
  - 2.4.2 Сегменты рынка
  - 2.4.3 Объекты здравоохранения
  - 2.4.4 Характер заболеваемости
  - 2.4.5 Анализ конкурентоспособности внутривенных растворов

**3 АНАЛИЗ РЫНКА****4 МЕСТОПОЛОЖЕНИЕ И УЧАСТОК****5. ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИЯ**

- 5.1 Технология
- 5.2 Здания и сооружения
  - 5.2.1 Общая часть
  - 5.2.2 Модули
  - 5.2.3 Строительные работы на участке
- 5.3 Основные данные и допущения
- 5.4 Производственный процесс
  - 5.4.1 Схема технологического процесса
  - 5.4.2 Сырьевые материалы
  - 5.4.3 Вода для инъекций
  - 5.4.4 Приготовление растворов
  - 5.4.5 Фильтрация
  - 5.4.6 Разливка
  - 5.4.7 Стерилизация
  - 5.4.8 Визуальный контроль и упаковка
  - 5.4.9 Различные процессы

- 5.5 Производственные стандарты
- 5.6 Обеспечение качества/контроль качества
- 5.7 Проектно-конструкторские работы
- 5.8 Основное оборудование

## **6. СЫРЬЕВЫЕ И УПАКОВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ И ДРУГИЕ ВИДЫ СНАБЖЕНИЯ**

- 6.1 Сырьевые материалы
- 6.2 Упаковочные материалы
- 6.3 Коммунальные услуги и другие виды снабжения

## **7. ОРГАНИЗАЦИЯ, ТРУДОВЫЕ РЕСУРСЫ И НАКЛАДНЫЕ РАСХОДЫ**

- 7.1 Организация
- 7.2 Трудовые ресурсы
- 7.3 Программы подготовки кадров
- 7.4 Иностранные специалисты
- 7.5 Накладные расходы

## **8. ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ПРОЕКТА**

- 8.1 Календарные графики
- 8.2 Конструкторско-технологические работы
- 8.3 Поставки оборудования
- 8.4 Строительство
- 8.5 Трудовые ресурсы
- 8.6 Инструкции и справочные материалы
- 8.7 Основная документация
- 8.8 Повторный монтаж модулей на месте
- 8.9 Испытания и обкатка
- 8.10 Расходы на осуществление проекта

## **9. ФИНАНСОВЫЙ АНАЛИЗ**

- 9.1 Раздел 1: Прогнозирование объема производства и продаж
- 9.2 « 2: Стоимость проекта
- 9.3 « 3: Капитальные затраты до начала производства
- 9.4 « 4: Производственные издержки - 3-й год
- 9.5 « 5: «- « 4-й год
- 9.6 « 6: «- « 5-й год
- 9.7 « 7: «- « 6-й год

9.8	«	8: «- « 7-й год
9.9	«	9: Анализ безубыточности/год
9.10	«	10: Безубыточность проекта
9.11		Обзор финансового анализа проекта

## СПИСОК ПРИЛОЖЕНИЙ

Прил. 1		Планировка производственного отдела
«	2	Планировка участка
«	3	Планировка административных помещений и склада
«	4	Планировка лаборатории
«	5	Планировка лаборатории, трехмерная
«	6	Зональная классификация
«	7	Трудовые ресурсы и организация
«	8	Лабораторное оборудование/технологический контроль
«	9	Лабораторное оборудование/основная лаборатория
«	10	Лабораторная посуда
«	11	Лабораторная мебель
«	12	Спецификация упаковочно-укрепительной системы
«	13	Отчет о качестве воды
«	14	Сведения о населении/рост населения
«	15	Сельское/городское население - структура
«	16	Население - возрастная структура
«	17	Население - половая структура
«	18	Сравнение населения по половой принадлежности сельские/городские районы
«	19	Гидрометеорология
«	20	Спецификация автоклавов
«	21	График осуществления проекта
«	22	Расходы на зарплату

# СЛОВАРЬ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ТЕРМИНОВ

**Банковский  
акцептный кредит**

Тратта, индоссированная или подтвержденная банком, на который она выставлена, называется банковским, или банкирским, акцептом- Банковский акцепт - один из способов финансирования внешней торговли, а также сделок внутри страны. При помощи банковских акцептов можно брать кредиты

**Переводной вексель**

Письменное поручение одного лица (трассанта) другому (трассату), обязывающее трассата выплатить определенную сумму третьему лицу (предъявителю векселя). Подписывается трассантом и может оплачиваться по требованию или в установленный срок в будущем. Термины «переводной вексель» и «тратта» обычно взаимозаменяемы

**Точка равновесия**

Точка, в которой поступления равны затратам. Эта точка устанавливается в ходе анализа безубыточности, определяющем объем продаж, при котором покрываются постоянные и переменные затраты. Любой объем продаж выше точки равновесия приносит прибыль, а падение объема продаж ниже этой точки ведет к убыткам

**Обеспечение**

Активы, используемые в качестве залога при получении кредитов или аренде.

**ЕБРР**

Европейский банк реконструкции и развития, многостороннее агентство по работе с Восточной Европой и странами бывшего Советского Союза

**Собственный  
(акционерный) капитал**

При финансировании проекта, средства или активы, вложенные в проект его организаторами (акционерами)



<b>Факторинг</b>	Продажа дебиторской задолженности, после которой факторинговая компания (покупатель) принимает на себя риск и ответственность за взыскание этой задолженности
<b>Нормальная достижимая мощность</b>	Производственная мощность, достигаемая при нормальных рабочих условиях, с учетом не только установленного оборудования и технического состояния завода, но и остановок, простоев, замены инструментов и т.д.
<b>Соотношение собственных и заемных средств</b>	Уровень задолженности, выражаемый в виде процента от собственного капитала или в виде его коэффициента
<b>Финансовые учреждения</b>	Банки и другие финансовые институты, которые выдают займы под проект. Иногда могут предоставлять «пассивный» собственный капитал, обычно в виде меньшего, чем контрольный, пакета
<b>Основные средства</b>	Активы постоянного характера, необходимые для нормальной деятельности, которые обычно не обращаются в наличность во время последующего финансового периода, например, земельные участки, здания, механизмы и т.д.
<b>Постоянные затраты</b>	Текущие затраты, которые не меняются в расчете на единицу продукции
<b>МФК</b>	Международная финансовая корпорация, филиал Всемирного банка, работающий с частными предприятиями
<b>Несостоятельность</b>	Неспособность выплатить долг
<b>Внутренняя норма рентабельности</b>	Процентная ставка, при которой чистая текущая дисконтированная стоимость принимает нулевое значение.
<b>Аренда</b>	Правовой контракт, по которому владелец имущества (арендодатель) предоставляет

**Долгосрочная  
задолженность**

другой стороне (арендатору) право пользования имуществом в течение определенного срока за определенную плату

**Номинальная  
максимальная мощность**

В обычном смысле задолженность, срок выплаты которой наступает более, чем через 10 лет

Номинальная мощность - это технически достижимая мощность, которая часто соответствует установленной мощности, гарантированной поставщиком установки. Может быть достигнута и более высокая мощность, номинальная максимальная, но она обычно влечет за собой сверхурочную работу, избыточный расход вспомогательных производственных материалов и т.д.

**Чистая текущая  
дисконтированная  
стоимость**

Текущее значение будущего движения средств по проекту за вычетом первоначальных инвестиций в проект

**Забалансовое  
финансирование**

Финансовая сделка в отношении имущества, при которой это имущество не фигурирует в бухгалтерском балансе (например, аренда)

**Степень  
операционного риска**

Степень, в которой затраты на деятельность компании являются постоянными (например, арендные платежи, страховка, зарплаты руководителям) в отличие от переменных затрат (материалы, прямые трудозатраты)

**Накладные расходы**

косвенные затраты определенного назначения или на определенный вид деятельности, тесно связанные с притоком поступлений, но не относимые к конкретным видам продукции или услуг

<b>Проектное финансирование</b>	Структура займа, выплата которого производится в основном за счет потока средств по проекту, а вторичным залогом или обеспечением такого займа служат активы проекта, права по проекту и доля в проекте
<b>Коэффициент отдачи акционерного капитала</b>	Чистая прибыль, поделенная на акционерный капитал; доход, полученный в процессе деятельности компании, как процентная доля инвестиций акционеров
<b>Прибыль на вложенный капитал</b>	Чистая прибыль после налогов, поделенная на активы. Этот коэффициент помогает компании определить эффективность получения прибыли на имеющиеся активы
<b>Анализ чувствительности</b>	Измерение степени колебания одного фактора при изменении другого, метод с использованием вопросов типа «что произойдет, если»
<b>Организаторы (акционеры)</b>	Обеспечивают собственный капитал компании и являются движущей силой проекта
<b>Кредит поставщика</b>	Поставщик товаров или услуг соглашается на отсрочку платежа
<b>Синдицированный кредит</b>	Коммерческая банковская сделка, при которой в выдаче кредита заемщику участвуют два банка или более
<b>Переменные затраты</b>	Затраты, которые напрямую связаны с объемом производства, например, прямые затраты труда и материалов, необходимые для выработки продукции
<b>Венчурный капитал</b>	Важный источник финансирования вновь создаваемых компаний, связанных со значительной долей риска

## **Оборотный капитал**

Средства, вложенные в наличные дебиторские счета, запасы и другие текущие активы (валовой оборотный капитал). Обычно имеется в виду чистый оборотный капитал, т.е. текущие активы за вычетом текущих обязательств.

**Книга III.**  
**Международные и национальные**  
**стандарты в отношении**  
**фармацевтического производства**

Руководство Всемирной организации здравоохранения.

Надлежащая производственная практика

для фармацевтических продуктов

***Часть I. Управление качеством в фармацевтической промышленности: философия и основополагающие элементы***

Обеспечение качества

Надлежащая производственная практика для фармацевтических продуктов (GMP)

Контроль качества

Санитария и гигиена

Валидация

Жалобы

Отзывы продукции

Производство и анализ по контракту

Самоинспекция и аудиты качества

Персонал

Помещения

Оборудование

Сырье, материалы и продукция

Документация

***Часть II. Надлежащая практика производства и контроля качества***

Надлежащая практика производства

Надлежащая практика контроля качества

Надлежащая производственная практика: уполномоченные лица — роль, функция и подготовка

Руководство по валидации производственных процессов

Валидация аналитических методик, используемых при исследовании фармацевтических продуктов

***Часть III. Вспомогательные и дополнительные руководства***

Стерильные фармацевтические препараты

Надлежащая производственная практика для активных фармацевтических ингредиентов (лекарственных веществ в массе)

Надлежащая производственная практика биологических препаратов

Руководство по обеспечению качества фармацевтических и биологических препаратов, полученных с помощью технологии рекомбинантной ДНК

Надлежащая производственная практика: дополнительное руководство по производству исследуемых фармацевтических продуктов для клинических испытаний на людях

Надлежащая производственная практика: дополнительное руководство по производству лекарственных средств из растительного сырья

## **Руководство по Надлежащей практике лекарственных продуктов Комиссии Европейских сообществ**

Основные требования

Глава 1. Управление качеством

Глава 2. Персонал

Глава 3. Помещения и оборудование

Глава 4. Документация

Глава 5. Производство

Глава 6. Контроль качества

Глава 7. производство и анализ по контракту

Глава 8. Жалобы и отзыв продукции

Глава 9. Самоинспекция

Приложения

Производство стерильных лекарственных продуктов

Производство биологических лекарственных средств для человека

Производство радиофармацевтических препаратов

Производство медицинских газов

Производство лекарственных средств из растительного сырья

производство жидкостей, кремов и мазей

Производство герметизированных дозированных аэрозолей для ингаляции

Надлежащая производственная практика для исследуемых лекарственных средств

Производство препаратов крови, получаемых из человеческой крови и человеческой плазмы

Отбор проб исходного сырья и упаковочных материалов

Применение ионизирующей радиации в производстве лекарственных средств

Словарь специальных терминов

## **Текущая надлежащая практика производства готовых фармацевтических препаратов Администрации по пищевым и лекарственным продуктам США**

Общие положения

Организация и персонал

Здания и рабочие помещения

Оборудование

Контроль компонентов, упаковочных материалов и укупорочных средств

Контроль за производством и технологическим процессом

Контроль за упаковкой и маркировкой

Хранение и отгрузка

Лабораторный контроль

Регистрация и отчетность  
Возвращенные и утилизированные продукции

**ОСТ 42-510-98. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)**

Введение  
Определения  
Управление качеством  
Персонал  
Здания и помещения  
Оборудование  
Процесс производства  
Валидация  
Работа по контракту  
Рекламации и отзыв продукции с рынка  
Самоинспекция  
Приложения

**Временное руководство ВОЗ по инспектированию фармацевтических производителей**



# **Руководство**

## **Всемирной организации здравоохранения.**

### **Надлежащая производственная практика**

### **для фармацевтических продуктов**

#### **Вступительное замечание**

Текст первого проекта руководства по надлежащей производственной практике (GMP) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) был подготовлен по запросу Двадцатой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения\* (резолюция WHA 20.34) в 1967 г. группой консультантов. Впоследствии он был рассмотрен и одобрен Двадцать первой сессией Ассамблеи под названием «Проект требований к надлежащей производственной практике при производстве и контроле качества лекарств и готовых фармацевтических препаратов».

Пересмотренный текст был обсужден в Комитете экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов в 1968 г. и опубликован как приложение к его двадцать второму докладу. Этот текст далее был воспроизведен (с некоторыми добавлениями и исправлениями) в 1971 г. в дополнении ко второму изданию Международной Фармакопеи.

Когда Ассамблея рекомендовала первую версию Системы (Схемы) ВОЗ сертификации качества фармацевтических препаратов для международной торговли в резолюции WHA 22.50 (1969), она в то же самое время приняла текст GMP в качестве неотъемлемой части этой Системы. Пересмотренные версии как Системы сертификации, так и текста GMP были приняты резолюцией WHA 28.65 в 1975 г. С тех пор Система сертификации была расширена введением сертификации:

- ветеринарных препаратов, предназначенных для животных, которые используются для получения пищевых продуктов;

- исходного сырья для использования в лекарственных формах, которые подлежат контролю в соответствии с законодательством в экспортирующей стране-участнице и в импортирующей стране-участнице;

- информации по безопасности и эффективности (резолюция WHA 41.18, 1988).

Тем не менее, сам текст GMP не пересматривался с 1975 г. За прошедшие годы произошло значительное развитие GMP, были изданы такие важные национальные и международные документы, включая их новые версии, как:

---

\* Высший руководящий орган ВОЗ.

-Guide to good pharmaceutical manufacturing practice 1983. London, Her Majesty's Stationery Office, 1983 («Orange Guide»). [Superseded by the 1992 EEC guide.]

-Bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutiques. Paris, Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité Nationale, Secrétariat d'Etat chargé de la Santé, Direction de la Pharmacie et du Médicament, 1985. [Superseded by the 1992 EEC guide.]

-ASEAN good manufacturing practices guidelines, 2nd ed. Association of South East Asian Nations, 1988.

-Good manufacturing practice for medicinal products in the European Community. Commission of the European Communities, 1992.

-Guide to good manufacturing practice for pharmaceutical products. Convention for the Mutual Recognition of Inspection in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products (PIC), 1992.

В последние годы появились новые группы руководств: тексты GMP, применимые для производства фармацевтических субстанций в массе, в отличие от лекарственных форм (PIC guidelines, 1987; различные национальные документы). Еще одним важным достижением в промышленности было появление руководств Международной организации по стандартизации (ISO), особенно стандартов ISO 9000-9004 для систем качества (1987, пересмотр. 1990). Эти достижения вместе с планами по расширению и пересмотру Системы сертификации привели к пересмотру текста GMP ВОЗ.

Проект пересмотренных требований GMP представлен ниже в трех частях.

Часть I «Управление качеством в фармацевтической промышленности: философия и основополагающие элементы» намечает в общих чертах основные концепции обеспечения качества, а также принципиальные компоненты или подсистемы GMP, за которые совместно несут ответственность высшее руководство предприятия, руководители производства и контроля качества. Они включают гигиену, валидацию, самоинспекцию, персонал, помещения, оборудование, сырье и материалы, а также документацию.

Часть II «Надлежащая практика производства и контроля качества» предусматривает руководство по деятельности, предпринимаемой по отдельности персоналом производственного отдела и персоналом отдела контроля качества для осуществления общих принципов обеспечения качества.

Часть III содержит два дополнительных руководства, однако этот раздел не завершен, и предполагается, что в будущем будут разработаны последующие руководства, например, для биологических препаратов, препаратов для клинических испытаний и по валидации.

Положения настоящего руководства полностью гармонизированы с положениями вышеупомянутых документов, опубликованных ЕЕС и PIC.

Зарегистрированные фармацевтические препараты должны производиться только лицензированными производителями (держателем лицензии на производство), деятельность которых регулярно инспектируется компетентными национальными уполномоченными органами. Настоящее руководство по GMP должно применяться в качестве стандарта, подтверждающего статус GMP, как одного из элементов Системы ВОЗ сертификации качества фармацевтических препаратов для международной торговли, посредством оценки заявок на получение лицензии на производство, и как основы для инспектирования производственных предприятий. Это руководство также может использоваться в качестве учебного пособия для государственных инспекторов по контролю за лекарствами, а также для персонала отделов производства и контроля качества на промышленных предприятиях.

Настоящее руководство применимо ко всем крупносерийным процессам при производстве лекарств в виде готовых (дозированных) форм, включая крупносерийные процессы в больницах и приготовление образцов для клинических испытаний.

Надлежащая практика, изложенная ниже в общих чертах, рассматривается как основополагающее руководство, она может быть приспособлена для индивидуальных потребностей. Равнозначность альтернативных подходов к обеспечению качества должна быть валидирована. Части I и II настоящего руководства не предназначены для производства активных фармацевтических ингредиентов, специфические требования к которым приведены в разделе 18. Руководство в целом не охватывает аспекты безопасности персонала, занятого в производстве: они регулируются национальным законодательством. Однако производитель должен обеспечивать безопасность работников. По мере возможности, следует использовать непатентованные наименования лекарственных веществ, принятые ВОЗ, вместе с другими утвержденными наименованиями.

Приведенные ниже определения применяются только к терминам, использованным в данном руководстве. Они могут иметь разные значения в других контекстах.

*активный фармацевтический ингредиент*  
(*active pharmaceutical ingredient*)

Вещество или смесь, которые предназначены для использования в производстве фармацевтического препарата в качестве фармакологически активного компонента.

*воздушный шлюз (airlock)*

Ограниченное пространство с двумя или несколькими дверьми между двумя или несколькими помещениями, например, разных классов чистоты, служащее для контроля потока воздуха между этими помещениями, когда в них необходимо войти. Воздушные шлюзы предназначаются и используются для перемещения как людей, так и товаров.

*уполномоченное лицо (authorised person)*

Лицо, ответственное за выдачу разрешения на реализацию для продажи серий готовой продукции. Чтобы серия была разрешена для реализации, в некоторых странах документация на серию готовой продукции должна быть подписана уполномоченным лицом из отдела производства, а результаты испытания этой серии - уполномоченным лицом из отдела контроля качества.

*серия (batch or lot)*

Определенное количество исходного сырья, упаковочных материалов или продукции, подвергаемое обработке в одном или в ряде последовательных технологических процессов таким образом, что можно рассчитывать на ее однородность. В случае непрерывного производства серия должна соответствовать определенной части продукции, которая характеризуется предполагаемой однородностью. Для завершения определенных этапов производства иногда может быть необходимо разделить серии на определенное количество подсерий, которые позже объединяются для получения окончательной однородной серии.

*номер серии (batch number or lot number)*

Характерная комбинация цифр и/или букв, которая специфически идентифицирует серию на этикетках, в протоколах серий, сертификатах анализа и т. д.

*система нумерации серии (batch numbering system)*

Стандартная рабочая методика, описывающая подробности нумерации серии.

*протоколы серии (batch records)*

Все документы, связанные с производством серии нерасфасованной и или готовой продукции. Они обеспечивают историю каждой серии продукции и всех обстоятельств, имеющих отношение к качеству готовой продукции.

*нерасфасованная продукция (bulk product)*

Любая продукция, прошедшая все стадии технологического процесса, за исключением окончательной упаковки.

*калибровка (calibration)*

Ряд операций, проводимых при определенных условиях, посредством которых устанавливают соотношение между показаниями прибора или системы измерения (особенно для взвешивания), регистрации и контроля или значениями, полученными при физическом измерении, и соответствующими известными величинами эталонов. Должны быть установлены пределы приемлемости результатов измерения.

*чистая зона (clean area)*

Зона, в которой контролируется окружающая среда на контаминацию частицами и микроорганизмами, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы уменьшить проникновение, образование и сохранение контаминантов внутри зоны.

*поставка (consignment, delivery)*

Количество исходного сырья или лекарственного препарата, изготовленного одним производителем и поставленное за один раз по требованию или заказу. Поставка может включать одну или более единиц групповой тары или контейнеров и содержать продукцию одного наименования, относящуюся к разным сериям.

*критический процесс (critical process)*

Процесс, который может быть причиной изменения качества фармацевтического препарата.

*перекрестная контаминация (cross contamination)*

Загрязнение исходного сырья, промежуточной или готовой продукции другим исходным сырьем или продукцией во время производства.

*готовая продукция (finished product)*

Продукция, которая прошла все стадии производства, включая фасовку в окончательную упаковку и маркировку.

*контроль в процессе производства (in-process control)*

Проверки, осуществляемые во время производства с целью контроля и, при необходимости, регулирования для обеспечения соответствия продукции спецификациям. Контроль окружающей среды и оборудования может также рассматриваться как часть контроля в процессе производства.

*промежуточная продукция (intermediate product)*

Частично обработанное сырье, которое должно пройти последующие стадии производственного процесса прежде, чем оно станет нерасфасованной продукцией.

*парентеральные средства большого объема ((large-volume parenterals)*

Стерильные растворы, предназначенные для парентерального введения, готовая лекарственная форма которых в одной первичной упаковке имеет объем 100 мл или более.

*производство (manufacture)*

Все операции по закупке сырья и продукции, изготовлению, контролю качества, выдаче разрешения на реализацию, хранению, отгрузке готовой продукции и по относящемуся к ней контролю.

*производитель (manufacturer)*

Компания, осуществляющая хотя бы одну стадию производства.

*лицензия на препарат, регистрационный сертификат\*, (marketing authorization, product licence, registration certificate)*

Юридический документ, выдаваемый компетентным уполномоченным органом по контролю лекарств, в котором установлены подробный состав и способ приготовления препарата, а также фармакопейные или другие утвержденные спецификации, как на его ингредиенты, так и на сам готовый препарат, и который включает подробные данные об упаковке, маркировке и сроке годности.

*регламент производства (master formula)*

Документ или ряд документов, устанавливающих все исходное сырье с указанием его количеств и упаковочных материалов, а также описание

---

\* часто употребляется в значении "регистрационное досье" (примечание редакции).

методов и требуемых мер предосторожности для производства определенного количества готовой продукции, а также технологические инструкции, включая контроль в процессе производства.

*бланк протокола серий ( master record)*

Документ или ряд документов, служащих основой для документирования серии.

*упаковка (packaging)*

Все операции, включая фасовку и маркировку, которым подвергают нерасфасованную продукцию, чтобы она стала готовой продукцией. Стерильный розлив (фасовку), как правило, не следует рассматривать как часть процесса упаковки, поскольку первичные упаковки наполняются нерасфасованной продукцией, но окончательно не упаковываются.

*упаковочный материал (packaging material)*

Любой материал, включая маркированный, который используется при упаковке фармацевтического препарата, за исключением любой внешней упаковки для транспортирования или отгрузки. Упаковочные материалы относятся к первичным или вторичным соответственно тому, предназначены ли они для непосредственного контакта с препаратом или нет.

*фармацевтический продукт (pharmaceutical product)*

Любое лекарство, предназначенное для человека, или ветеринарный препарат, назначаемый животным, которые используются для получения пищевых продуктов, представленные в их готовой лекарственной форме или как исходное сырье для использования в такой лекарственной форме, которые подлежат контролю в соответствии с фармацевтическим законодательством как в стране-экспортере, так и в стране-импортере.

*технологические инструкции (processing instructions)*

См. регламент производства.

*технологический процесс (production)*

Все операции, связанные с изготовлением фармацевтического продукта, начинающиеся с получения сырья, затем обработки и упаковки, завершающиеся получением готовой продукции.

*обеспечение качества (quality assurance)*

См. часть I.

*контроль качества (quality control)*

См. часть I.

#### *карантин (quarantine)*

Статус исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной или готовой продукции, изолированной физически или другими эффективными способами, пока ожидается решение об их реализации, отклонении или переработке.

#### *баланс (reconciliation)*

Сравнение между количеством продуктов или сырья и материалов, теоретически произведенным или использованным и количеством, фактически произведенным или использованным, принимая должным образом во внимание обычное отклонение.

#### *регенерация (или смешивание) - recovery (or blending)*

Введение всех или части предыдущих серий (или перегнанных растворителей и аналогичной продукции) требуемого качества в другую серию на определенной стадии производства.

#### *переработка (reprocessing)*

Переделка всей или части серии продукции неприемлемого качества на определенной стадии технологического процесса так, чтобы ее качество могло быть сделано приемлемым посредством одной или нескольких дополнительных операций.

#### *возвращенная продукция (returned product)*

Готовая продукция, отправленная назад производителю.

#### *спецификация (specification)*

Документ, подробно описывающий требования, которым должны соответствовать продукция, сырье и материалы, используемые или получаемые в процессе производства. Спецификации служат основой для оценки качества.

#### *стандартная рабочая методика (standard operating procedure, SOP)*

Утвержденная письменная методика, излагающая инструкции по осуществлению работ, не обязательно специфичных для данного препарата или вещества, а имеющих более общий характер (например, эксплуатация, техническое обслуживание и очистка оборудования; валидация; уборка помещений и контроль окружающей среды; отбор проб и инспектирование). Определенные стандартные рабочие методики могут использоваться в качестве дополнения к основной документации на определенный препарат и к документации производства серии.



*исходный материал (starting material)*

Любое вещество определенного качества, используемое при изготовлении фармацевтического препарата, за исключением упаковочных материалов.

*система (system)*

Регулируемая модель взаимосвязанных действий и технических средств, объединенных для создания организованного целого.

*валидация (validation)*

Документированное действие, доказывающее, что какая-либо методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам.

## Часть I.

# Управление качеством в фармацевтической промышленности: философия и основополагающие элементы

В промышленности в целом управление качеством в основном определяется\* как аспект функции управления, устанавливающий и осуществляющий «политику в области качества», т.е. все цели и направления организации касательно качества, официально продекларированные и утвержденные высшим руководством.

Основными элементами управления качеством являются:

- соответствующая инфраструктура, или «система качества», охватывающая организационную структуру, методики, процессы и ресурсы; и

- систематические действия, необходимые для обеспечения достаточной уверенности в том, что продукция (или услуга) удовлетворяет предъявляемым требованиям к качеству. Совокупность этих действий определяется термином «обеспечение качества».

В рамках организации обеспечение качества используется как инструмент управления. В контрактных ситуациях обеспечение качества также позволяет удостовериться в надежности поставщика.

Терминология, используемая при производстве лекарств и их поставке, может отличаться [от приведенной выше]. В частности, термин «система качества» используется редко, и обычно термин «обеспечение качества» охватывает такие элементы, как организационная структура, методики и процессы.

Концепции обеспечения качества, GMP и контроля качества представляют собой взаимосвязанные аспекты управления качеством. Они описываются здесь для того, чтобы подчеркнуть их связь и их фундаментальное значение для производства и контроля фармацевтических препаратов.

## 1. Обеспечение качества

1.1 *Принцип.* «Обеспечение качества» - это широкое понятие, охватывающее все факторы, которые по отдельности или все вместе влияют на качество продукции. Это комплекс мероприятий, выполняемых с це-

---

\* Это определение соответствует содержащемуся в Международном стандарте ISO 9000.

люю обеспечения требуемого качества фармацевтических препаратов в соответствии с их назначением. Таким образом, обеспечение качества включает GMP и другие факторы, не входящие в данное Руководство, такие, как разработка и исследование препарата.

1.2. Система обеспечения качества, подходящая для производства фармацевтических препаратов, должна гарантировать, что:

(а) фармацевтические препараты были разработаны и исследованы с учетом требований GMP и других связанных с ними сводов правил, таких, как надлежащая лабораторная практика (GLP)\* и надлежащая клиническая практика (GCP).

(b) технологические процессы и работы по контролю ясно установлены в письменном виде и соответствуют требованиям GMP;

(c) в должностных инструкциях четко установлены ответственность и обязанности руководителей;

(d) созданы условия для производства, поставки и использования правильного исходного сырья и упаковочных материалов;

(e) был проведен весь необходимый контроль исходного сырья, промежуточной и нерасфасованной продукции, а также контроль в процессе производства; осуществлены калибровка и валидация;

(f) готовая продукция правильно произведена и проверена в соответствии с установленными методиками;

(g) фармацевтические препараты не продаются или не поставляются до того, как уполномоченные лица (см. также раздел 10.6) не удостоверятся, что каждая произведенная серия была изготовлена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и любыми другими положениями, относящимися к производству, контролю и выдаче разрешения на реализацию фармацевтических препаратов;

(h) создаются соответствующие условия для того, чтобы, насколько это возможно, фармацевтические препараты при хранении у производителя, распространении и последующем обращении сохранили свое качество в течение всего срока годности;

(i) существует методика для проведения внутренней инспекции и/или аудита качества, что дает возможность постоянно оценивать эффективность и пригодность системы обеспечения качества.

1.3. Производитель должен принимать на себя ответственность за качество фармацевтических препаратов, гарантировать их соответ-

---

\* Это руководство регулирует проведение испытания веществ для получения данных о их свойствах и обеспечивает безопасность в отношении здоровья человека и окружающей среды. Оно отличается от руководства «Надлежащая лабораторная практика в государственных лабораториях по контролю лекарственных», описанном в Тридцатом докладе Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов (Серия технических докладов ВОЗ № 748, 1987, приложение 1).

стве своему назначению и требованиям регистрационного досье, а также отсутствие риска для пациента вследствие недостаточной безопасности, качества или эффективности. Достижение этой цели качества входит в обязанности высшего руководства и требует участия и ответственности сотрудников различных отделов на всех уровнях компании, поставщиков и дистрибьюторов. Для того, чтобы действительно достичь цели качества, должна существовать комплексно спланированная и правильно осуществляемая система обеспечения качества, включающая GMP и контроль качества. Эта система должна быть полностью документирована, а ее эффективность должна контролироваться. Все части системы обеспечения качества должны быть укомплектованы достаточным числом компетентного персонала и располагать подходящими и достаточными помещениями, оборудованием и средствами.

## **2. Надлежащая производственная практика для фармацевтических продуктов (GMP)**

2.1. Надлежащая производственная практика представляет собой ту часть обеспечения качества, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответствующим ее назначению, и как того требует регистрационное досье. Правила GMP направлены, в первую очередь, на снижение риска, присущего любому фармацевтическому производству, который нельзя полностью предотвратить посредством испытаний готовой продукции. Такой риск представлен в основном двумя типами: перекрестной контаминацией (особенно непредвиденными контаминантами) и перепутыванием, вызванным ошибочным этикетированием упаковок. В соответствии с GMP:

(а) все производственные процессы должны быть ясно установлены, систематически пересматриваться в свете опыта и демонстрировать возможность постоянного производства фармацевтических продуктов требуемого качества в соответствии с их спецификациями;

(б) критические этапы производственного процесса и существенные изменения, вносимые в процессы, должны быть валидированы;

(с) должны быть предусмотрены все необходимые средства, включая:

(I) обученный персонал соответствующей квалификации;

(II) адекватные помещения и площади;

(III) подходящее оборудование и обслуживание;

(IV) надлежащие исходное сырье и материалы, упаковки и этикетки;

(V) утвержденные методики и инструкции;

(VI) соответствующее хранение и транспортировка; и

(VII) адекватный персонал, лаборатории и оборудование для контроля в процессе производства, за которые несет ответственность руководство производством;

(d) должны быть инструкции и методики, написанные ясно и однозначно, специфичные для используемых средств;

(e) операторы должны быть обучены правильному ведению процедур;

(f) протоколы должны составляться (рукописно и/или при помощи регистрирующих приборов) во время производства, чтобы подтвердить, что все требуемые этапы, установленные методиками и инструкциями, действительно были осуществлены и что количество и качество продукции соответствуют ожидаемому; полностью регистрируются и исследуются любые существенные отклонения;

(g) протоколы, охватывающие производство и распределение, которые обеспечивают прослеживаемость полной истории серии, хранятся в исчерпывающей и доступной форме;

(h) надлежащее хранение и распределение продукции сводит к минимуму любой риск для ее качества;

(i) имеется в наличии система отзыва любой серии продукции из продажи или поставки;

(j) рекламации на проданные препараты рассматриваются, причины дефектов качества исследуются и предпринимаются соответствующие меры в отношении дефектной продукции и для предотвращения повторений таких дефектов.

### 3. Контроль качества

3.1. Контроль качества представляет собой ту часть GMP, которая связана с отбором проб, спецификациями и проведением испытаний, а также с организацией, документированием и процедурами выдачи разрешений, которые гарантируют, что необходимые и относящиеся к делу испытания действительно проведены и что исходное сырье и материалы не разрешены для использования, а продукция не разрешена для продажи или поставки до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным. Контроль качества не ограничивается только лабораторными работами, он должен быть вовлечен в принятие всех решений, касающихся качества продукции.

3.2 Каждый держатель лицензии на производство должен иметь отдел контроля качества\*. Независимость контроля качества от производства считается основным принципом. Этот отдел должен быть независи-

---

\* За исключением держателя, осуществляющего только часть производственного процесса по контракту (см. раздел 8).

мым от других отделов и находиться под руководством лица, имеющего соответствующую квалификацию и опыт, в распоряжении которого находится одна или несколько контрольных лабораторий. Должны иметься в наличии достаточные ресурсы, чтобы гарантировать, что все мероприятия по контролю качества проводятся эффективно и надежно. Основные требования к контролю качества следующие:

(а) Надлежащие средства, обученный персонал и утвержденные методики отбора проб, проверки и испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также, при необходимости, методики контроля окружающей среды с целью выполнения GMP.

(б) Отбор проб исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции осуществляется тем персоналом и теми методами, которые утверждены отделом контроля качества.

(с) Методы испытаний должны быть валидированы.

(д) Должны составляться протоколы (рукописным способом и/или регистрирующими приборами), демонстрирующие, что все требуемые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены и что любые отклонения полностью запротоколированы и исследованы.

(е) Готовая продукция должна содержать действующие вещества, соответствующие препарату, описанному в регистрационном досье, по качественному и количественному составу; ингредиенты должны иметь требуемую чистоту, вложены в надлежащие упаковки и правильно маркированы.

(ф) Должны быть составлены протоколы по результатам контроля и испытаний исходного сырья и материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции в соответствии со спецификациями. Оценка продукции включает обзор и оценку соответствующей производственной документации и оценку отклонений от установленных процедур.

(г) Ни одна серия готовой продукции не может быть реализована для продажи или поставки прежде, чем уполномоченное(ые) лицо(а) удостоверит(ят) ее соответствие требованиям регистрационного досье. В некоторых странах, в соответствии с законодательством, выдача разрешения на реализацию серии является совместной задачей уполномоченного лица из производственного отдела и уполномоченного лица из отдела контроля качества.

(х) Должно сохраняться достаточное количество образцов исходного сырья и продукции, которое позволит впоследствии, при необходимости, проанализировать продукцию; сохраняемая продукция должна содержаться в окончательной упаковке, кроме исключительно больших упаковок.

3.3. Отдел контроля качества в целом должен также иметь и другие обязанности, такие как составление, валидация и осуществление всех методик по контролю качества, оценка, поддержание и хранение стандартных образцов субстанций; обеспечение правильной маркировки тары с сырьем и материалами и упаковок с препаратами; обеспечение контроля стабильности активных фармацевтических ингредиентов и препаратов; участие в исследовании рекламаций, касающихся качества продукции, а также участие в контроле окружающей среды. Все эти работы должны осуществляться в соответствии с письменными методиками и, при необходимости, протоколироваться.

3.4. Оценка готовой продукции должна охватывать все относящиеся к делу факторы, включая условия производства, результаты контроля в процессе производства, производственную документацию (включая документацию по упаковке), соответствие спецификации на готовую продукцию и осмотр окончательной упаковки.

3.5 Персонал, осуществляющий контроль качества, должен иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и исследований.

#### **4. Санитария и гигиена**

4.1. Необходимо поддерживать высокий уровень санитарии и гигиены при осуществлении любой деятельности по производству лекарственных продуктов. Сфера охвата санитарии и гигиены включает персонал, помещения, оборудование и приборы, сырье, материалы и тару, используемые при производстве и упаковке, средства для очистки и дезинфекции и все прочее, что может стать источником контаминации продукции. Потенциальные источники контаминации следует устранять в соответствии с комплексной всеобъемлющей программой по санитарии и гигиене (касательно *гигиены*. раздел 10 «Персонал», касательно *санитарии* - раздел 11 «Помещения»).

#### **5. Валидация**

5.1. Валидационные исследования - это существенная часть GMP, и они должны проводиться в соответствии с заранее разработанными протоколами. Должен быть подготовлен и сохранен письменный отчет, суммирующий зарегистрированные результаты и заключения. Процессы и методики должны устанавливаться на основании валидационного исследования и подвергаться периодической ревалидации, для гарантии того, что они сохранили возможность достижения ожидаемых результатов. Особое внимание должно уделяться валидации технологических процессов, методов испытаний и способов очистки.

5.2. Критические процессы должны быть валидированы перспективно или ретроспективно.

5.3. При введении любого нового регламента или способа изготовления должны быть предприняты меры, демонстрирующие их пригодность для серийного производства. Установленный процесс с использованием установленных видов сырья, материалов и оборудования должен продемонстрировать постоянное производство продукции требуемого качества.

5.4. Существенные изменения производственного процесса, включая любое изменение оборудования или сырья и материалов, которые могут оказать влияние на качество продукции и/или воспроизводимость процесса, должны быть валидированы.

## **6. Жалобы**

6.1 *Принцип.* Все жалобы, рекламации и другая информация касательно потенциально дефектной продукции должны быть внимательно рассмотрены в соответствии с письменными методиками.

6.2. Должно быть назначено лицо, ответственное за рассмотрение жалоб и принимающее решение о том, какие меры следует предпринимать, а также штат сотрудников, помогающих ему или ей. Если этот назначенный сотрудник не является уполномоченным лицом, то уполномоченное лицо должно быть осведомлено о любой жалобе, расследовании или отзыве.

6.3. Должны существовать письменные методики, описывающие действия, которые следует предпринимать в случае жалобы, связанной с возможным дефектом продукции, включая необходимость рассмотрения вопроса об отзыве.

6.4. Любая жалоба, касающаяся дефекта продукции, должна быть запротоколирована со всеми подробностями, полученными от первоисточника, и тщательно исследована. Лицо, ответственное за контроль качества, как правило, должно принимать участие в изучении такого рода проблем.

6.5. Если дефект продукции обнаружен или предполагается в какой-то одной серии, то должно быть принято решение, следует ли проверять другие серии, чтобы установить, присущ ли им такой же дефект. В особенности, должны быть исследованы другие серии, которые могут содержать продукцию, полученную при переработке дефектной серии.

6.6. После исследования и оценки жалобы, при необходимости, должны быть предприняты соответствующие последующие действия, возможно, включающие отзыв продукции.

6.7. Все решения и меры, предпринятые по жалобе, должны быть запротоколированы и включены в соответствующие протоколы серии.



6.8. Записи о жалобах должны регулярно просматриваться для выявления специфических или повторяющихся проблем, требующих внимания и могущих объяснить отзыв проданной продукции.

6.9. Компетентные уполномоченные органы должны быть проинформированы, если производитель планирует действия, являющиеся следствием ненадлежащего производства, порчи продукции или других серьезных проблем, связанных с качеством продукции.

## 7. Отзывы продукции

7.1. *Принцип.* Должна существовать система быстрого и эффективного отзыва из продажи продукции с известным или предполагаемым дефектом.

7.2. Должно быть назначено лицо, ответственное за осуществление и координацию отзывов, в подчинении которого должно находиться достаточное количество персонала для проработки всех сторон отзывов с необходимой срочностью. Это лицо, как правило, должно быть независимым от организации сбыта и маркетинга. Если это лицо не является уполномоченным лицом, то последнее должно быть поставлено в известность о любом действии по отзыву.

7.3. Должны быть разработаны письменные методики, регулярно проверяемые и, при необходимости, обновляемые, с целью организации всей деятельности по отзыву. Необходимо, чтобы действия по отзыву могли быть начаты сразу, по меньшей мере, на уровне больниц или аптек.

7.4. Все компетентные уполномоченные органы всех стран, в которые могла быть поставлена данная продукция, должны быть немедленно проинформированы о любом намерении отозвать продукцию в связи с имеющимся или предполагаемым дефектом.

7.5. Протоколы распределения должны быть легко доступны лицу (ам), ответственному (ым) за отзывы, и содержать достаточную информацию об оптовых торговцах и непосредственно снабжаемых заказчиках (включая для экспортируемой продукции тех, кто получил материалы для клинических испытаний и образцы лекарств) для обеспечения эффективного отзыва.

7.6. Должен быть запротоколирован весь ход событий в процессе отзыва и выдан окончательный отчет, содержащий соотношение (*баланс*) между поставленным и возвращенным количеством продукции.

7.7. Эффективность мероприятий по отзывам время от времени должна подвергаться оценке.

7.8. Должна иметься инструкция о хранении отозванной продукции в безопасной отдельной зоне до тех пор, пока не будет принято решение о ее дальнейшей судьбе.

## 8. Производство и анализ по контракту

8.1. *Принцип.* Производство и анализ по контракту должны правильно определяться, согласовываться и контролироваться во избежание недоразумений, которые могут стать причиной неудовлетворительного качества продукции, выполняемых работ или анализа. Требуется наличие письменного контракта между Заказчиком и Исполнителем, в котором ясно определены обязанности каждой стороны. В контракте должно быть четко установлено, каким образом уполномоченное лицо, выдающее разрешение на продажу или сертификат анализа каждой серии продукции, выполняет свои обязанности.

### *Общие положения*

8.2. Все договоренности относительно производства и анализа по контракту, включающие любые предложенные изменения технических или иных соглашений, должны находиться в соответствии с регистрационным досье на соответствующий продукт.

8.3. Должен быть заключен письменный контракт, охватывающий производство и/или анализ по контракту и все связанные с ним технические соглашения.

8.4. Контракт должен позволять Заказчику осуществлять аудит условий и технических средств Исполнителя.

8.5. В случае анализа по контракту окончательное разрешение на реализацию должно даваться уполномоченным(ми) лицом(ами).

### *Заказчик*

8.6. Заказчик несет ответственность за оценку способности Исполнителя успешно выполнять требуемую работу или испытания и за включение в контракт положений, гарантирующих соблюдение принципов GMP, описанных в настоящем Руководстве.

8.7. Заказчик должен обеспечить Исполнителя всей необходимой информацией, чтобы последний мог правильно выполнить контрактные работы в соответствии с регистрационным досье и другими установленными требованиями. Заказчик должен гарантировать, что Исполнитель полностью осведомлен о всех связанных с продукцией, работой или испытаниями проблемах, которые могут представлять риск для его помещений, оборудования, персонала, других материалов или другой продукции.

8.8. Заказчик должен гарантировать, что вся произведенная продукция и материалы, поставленные ему Исполнителем, соответствуют своим спецификациям или что продукция была разрешена для реализации уполномоченным(ми) лицом(ами).

### ***Исполнитель.***

8.9. Исполнитель должен иметь подходящие помещения и оборудование, достаточные знания и опыт, а также компетентный персонал для удовлетворительного выполнения работ, порученных Заказчиком. Производство по контракту может брать на себя только производитель, являющийся держателем лицензии на производство.

8.10. Исполнитель не должен передавать третьей стороне никакие работы, порученные ему по контракту, без предварительной оценки и санкционирования договоренностей Заказчиком. Договоренности между Исполнителем и любой третьей стороной должны гарантировать, что информация о производстве и испытаниях предоставляется таким же образом, как между первоначальными Заказчиком и Исполнителем.

8.11. Исполнитель должен воздерживаться от любой деятельности, которая может неблагоприятно повлиять на качество продукции, произведенной и/или проанализированной для Заказчика.

### ***Контракт***

8.12. Между Заказчиком и Исполнителем должен быть составлен контракт, в котором определены их обязанности по отношению друг к другу касательно производства и контроля продукции. Технические аспекты контракта должны составляться компетентными лицами, имеющими соответствующие знания фармацевтической технологии, аналитической химии и GMP. Все договоренности по производству и анализу должны соответствовать регистрационному досье и быть согласованы обеими сторонами.

8.13. В контракте должно быть определено, каким образом уполномоченное лицо, выдающее разрешение на продажу серии, гарантирует, что каждая серия была произведена и проверена в соответствии с требованиями регистрационного досье.

8.14. В контракте должно быть ясно описано, кто является ответственным за закупку сырья и материалов, за проведение испытаний и выдачу разрешения на использование сырья и материалов, за осуществление производства и контроля качества, включая контроль в процессе производства, и кто несет ответственность за отбор проб и анализ. В случае проведения анализа по контракту в договоре необходимо определить, обязан или нет Исполнитель отбирать пробы в помещениях производителя.

8.15. Протоколы производства, анализов и распределения, а также контрольные образцы должны храниться у Заказчика или быть для него доступны. Все протоколы, относящиеся к оценке качества продукции, в случае рекламаций или предполагаемого дефекта должны быть доступны Заказчику и указаны в его методиках отзыва дефектной продукции.

8.16. В контракте должно быть описано обращение с исходным сы-

рьем, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукцией в случае их отбраковки. В нем также должно быть описано оформление информации, если анализ по контракту показывает, что испытанная продукция должна быть забракована.

## **9. Самоинспекция и аудиты качества**

9.1. *Принцип.* Целью самоинспекции является оценка соответствия производителя требованиям GMP во всех аспектах производства и контроля качества. Программа самоинспекции должна быть разработана так, чтобы обнаружить любые недостатки в выполнении требований GMP и рекомендовать необходимые корректирующие действия. Самоинспекция должна осуществляться в обычном порядке и, кроме того, в особых случаях, например, при отзывах продукции или повторных отбраковках, или при объявлении об инспекции уполномоченным органом здравоохранения. Группа, ответственная за самоинспекцию, должна состоять из сотрудников, которые могут объективно оценить выполнение GMP; все рекомендации по корректирующим действиям должны быть осуществлены. Процедура самоинспекции должна быть задокументирована; должна иметься в наличии программа эффективной последующей деятельности.

### ***Объекты самоинспекции***

9.2. Должны быть разработаны письменные инструкции по самоинспекции, чтобы обеспечить минимальные и единообразные типовые требования. Эти инструкции могут включать в вопросники по требованиям GMP, охватывающие, по меньшей мере, следующие пункты:

- (a) персонал;
- (b) помещения, включая помещения для персонала;
- (c) содержание зданий и обслуживание оборудования;
- (d) хранение исходного сырья и готовой продукции;
- (e) оборудование;
- (f) технологический процесс и контроль в процессе производства;
- (g) контроль качества;
- (h) документация;
- (i) санитария и гигиена;
- (j) программы валидации и ревалидации;
- (k) калибровка приборов или систем измерения;
- (l) процедуры отзыва;
- (m) организация рассмотрения жалоб;
- (n) контроль этикеток;
- (o) результаты предыдущих самоинспекций и любые предпринятые корректирующие действия.

### ***Группа самоинспекции***

9.3. Руководство должно назначать группу самоинспекции из персонала предприятия, которые являются экспертами в своих областях деятельности и знакомы с GMP. Члены группы могут быть назначены как из числа сотрудников компании, так и извне.

### ***Частота самоинспекции***

9.4. Частота проведения самоинспекции может зависеть от требований компании.

### ***Отчет о самоинспекции***

9.5. После завершения самоинспекции должен быть составлен отчет. Этот отчет должен включать:

- (a) результаты самоинспекции;
- (b) оценку и заключения;
- (c) рекомендуемые корректирующие действия.

### ***Последующая деятельность***

9.6. Руководство компании должно оценивать как отчет о самоинспекции, так и, при необходимости, корректирующие действия.

### ***Аудит качества***

9.7. Может быть полезным дополнить самоинспекции аудитом качества. Аудит качества состоит из экспертизы и оценки всей системы качества или ее части с определенной целью ее усовершенствования. Аудит качества обычно проводится сторонними или независимыми специалистами или группой, назначенной руководством для этой цели. Такие аудиты могут также распространяться на поставщиков и подрядчиков (см. раздел 8 «Производство и анализ по контракту»).

### ***Аудиты поставщиков***

9.8. Отдел контроля качества должен нести ответственность совместно с другими соответствующими отделами за утверждение поставщиков, которые могут надежно поставлять исходное сырье и упаковочные материалы, соответствующие установленным спецификациям.

9.9. До того как поставщики будут утверждены и внесены в спецификации, их следует оценить. Такая оценка должна учитывать историю поставщика и природу поставляемых веществ. Если требуется аудит, он должен определить способность поставщика соответствовать нормам GMP для активных фармацевтических ингредиентов (см. раздел 18).

## **10. Персонал**

10.1. *Принцип.* Организация и функционирование соответствующей системы обеспечения качества и надлежащее производство фармацевтических продуктов и активных ингредиентов возложены на людей. Поэтому должно быть достаточное количество квалифицированного персонала для

решения всех задач, находящихся в сфере ответственности производителя. Каждый сотрудник должен ясно понимать индивидуальную ответственность, которая должна быть документирована в письменном виде. Весь персонал должен знать принципы GMP, которые касаются его деятельности.

### ***Общие требования***

10.2. Производитель должен иметь соответствующее число сотрудников с нужной квалификацией и практическим опытом. Сферы ответственности любого сотрудника не должны быть чрезмерными, чтобы исключить риск снижения качества.

10.3. На предприятии должна иметься схема, иллюстрирующая организационную структуру. Сотрудники на ответственных постах должны иметь определенные обязанности, описанные в должностных инструкциях, и соответствующие полномочия для выполнения своих обязанностей. Их служебные обязанности могут быть переданы назначенным заместителям, обладающим достаточным уровнем квалификации. В обязанностях персонала, имеющего отношение к дополнению GMP, не должно быть пропусков или необъясненного дублирования сфер ответственности.

10.4. Весь персонал должен быть ознакомлен с касающимися его принципами GMP и проходить начальное и последующее обучение, включающее инструкции по гигиене, которые соответствуют его деятельности. Весь персонал должен быть заинтересован (*мотивирован*) в том, чтобы способствовать установлению и поддержанию норм, регламентирующих высокое качество.

10.5. Должны быть предприняты меры для предотвращения входа лиц, не имеющих специального разрешения, в зоны производства, хранения и контроля качества. Персонал, не работающий в этих зонах, не должен использовать их в качестве проходных.

### ***Руководящий персонал***

10.6. Руководящий персонал включает руководителя производства, руководителя отдела контроля качества и руководителя отдела сбыта/дистрибуции, а также уполномоченное(ные) лицо(а). Руководящий персонал должен работать, как правило, полный рабочий день. Руководители производства и отдела контроля качества должны быть независимы друг от друга. В больших организациях может возникнуть необходимость передать [другим сотрудникам] отдельные функции; однако ответственность не может быть делегирована.

10.7. Руководящий персонал, ответственный за надзор над производством и контроль качества фармацевтических препаратов, должен иметь специальное научное образование и практический опыт в соответствии с требованиями национального законодательства. Их об-

разование должно включать изучение в необходимых сочетаниях: (a) химии (аналитической или органической) или биохимии, (b) химической технологии, (c) микробиологии, (d) фармацевтических наук и технологии, (e) фармакологии и токсикологии, (f) физиологии или (g) других смежных наук. Они также должны иметь достаточный практический опыт производства и обеспечения качества фармацевтических препаратов. Для приобретения такого опыта может понадобиться подготовительный период, в течение которого они должны выполнять свои обязанности под профессиональным руководством. Научное образование и практический опыт экспертов должны позволять им иметь независимое профессиональное мнение, основанное на применении научных принципов и понимании практических проблем, встречающихся при производстве и контроле качества фармацевтических препаратов.

10.8. Руководители производства и отдела контроля качества обычно имеют некоторые общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к качеству. Они (*обязанности*) могут включать, в зависимости от национальных правил, следующее:

(a) санкционирование письменных методик и других документов, включая исправления;

(b) надзор и контроль за окружающей средой на производстве;

(c) заводская гигиена;

(d) валидация процессов и калибровка аналитических приборов;

(e) обучение, включая применение и принципы обеспечения качества;

(f) утверждение поставщиков исходного сырья и материалов и надзор за ними;

(g) утверждение производителей, работающих по контракту, и надзор за ними;

(h) указание и надзор за условиями хранения исходного сырья, материалов и продукции;

(i) сохранение протоколов;

(j) надзор за соблюдением требований GMP;

(k) инспектирование, исследование и взятие проб с целью проверки факторов, которые могут повлиять на качество продукции.

10.9. Руководитель производственного отдела обычно имеет следующие обязанности:

(a) обеспечивать производство и хранение продукции в соответствии с утвержденной документацией для достижения требуемого качества;

(b) утверждать инструкции, касающиеся производственных операций, включая контроль в процессе производства, и обеспечивать их строгое выполнение;

(c) обеспечивать оценку и подписание производственных документов назначенным лицом перед тем, как они будут переданы в распоряжение отдела контроля качества;

(d) контролировать состояние и обслуживание своего отдела, помещений и оборудования;

(e) обеспечивать проведение соответствующей валидации процессов и калибровки контрольного оборудования, протоколировать эти работы и сохранять отчеты;

(f) обеспечивать проведение требуемого первичного и последующего обучения персонала, занятого в производстве, с учетом конкретных условий.

10.10. Руководитель отдела контроля качества обычно имеет следующие обязанности:

(a) одобрять или отклонять исходное сырье, упаковочные материалы, а также промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;

(b) оценивать протоколы серии;

(c) обеспечивать проведение всех необходимых испытаний;

(d) утверждать инструкции по отбору проб, спецификации, методы испытаний и другие методики по контролю качества;

(e) утверждать и контролировать анализы, выполняемые по контракту;

(f) контролировать состояние и обслуживание отдела, помещений и оборудования;

(g) обеспечивать проведение соответствующей валидации, включая валидацию аналитических методик, и калибровку контрольного оборудования;

(h) обеспечивать проведение требуемого первичного и последующего обучения персонала отдела контроля качества с учетом конкретных условий.

Другие служебные обязанности отдела контроля качества обобщены в разделе 3.2.

### ***Обучение***

10.11. Производитель должен в соответствии с письменной программой обеспечить обучение всего персонала, чьи служебные обязанности предполагают их пребывание в производственных зонах или контрольных лабораториях (включая технический и обслуживающий персонал, а также сотрудников, производящих уборку), и другого персонала, чья деятельность может оказать влияние на качество продукции.

10.12. Кроме основного обучения, включающего теорию и практику GMP, вновь принятый на работу персонал должен пройти обучение в соответствии с обязанностями, которые за ним закреплены. Необходимо также проводить последующее обучение, периодически оценивая его практическую эффективность. Должны иметься учебные программы, утвержденные соответственно либо руководителем производства, либо руководителем отдела контроля качества. Протоколы обучения должны сохраняться.

10.13. Персонал, работающий в зонах, где контаминация представ-



ляет опасность, например, в чистых зонах или в зонах, где обрабатывают сильнодействующие, токсичные, инфицирующие или сенсибилизирующие материалы, должен пройти специальное обучение.

10.14. При обучении должны быть подробно обсуждены как концепция обеспечения качества, так и все меры, улучшающие ее понимание и осуществление.

10.15. Предпочтительно, чтобы посетители или не прошедший обучения персонал не допускались в зоны производства и контроля качества. Если это неизбежно, то они должны предварительно получить инструктаж, в частности по личной гигиене и использованию требуемой защитной одежды. За ними необходим тщательный надзор.

### *Личная гигиена персонала*

10.16. Весь персонал перед приемом на работу и во время работы должен проходить соответствующее медицинское обследование. Персонал, осуществляющий визуальный контроль, должен регулярно проверять зрение.

10.17. Весь персонал должен быть обучен правилам личной гигиены. Весь персонал, занятый в производственных процессах, должен соблюдать высокий уровень личной гигиены. В частности, персонал должен быть проинструктирован о необходимости мыть руки перед входом в производственные зоны. Должны быть размещены напоминания об этом, а инструкции должны соблюдаться.

10.18. Любой сотрудник, у которого в любое время появились признаки заболевания или открытые раны, которые могут неблагоприятно повлиять на качество продукции, не должен быть допущен к работе с исходным сырьем, упаковочными материалами, материалами, находящимися в процессе обработки, или лекарственными продуктами до тех пор, пока состояние его здоровья может быть причиной риска.

10.19. Все сотрудники должны быть проинструктированы о необходимости сообщать своему непосредственному руководителю о любых условиях (связанных с предприятием, оборудованием или персоналом), которые, по их мнению, могут неблагоприятно повлиять на продукцию.

10.20. Следует избегать прямого контакта между руками оператора и исходным сырьем, первичными упаковочными материалами, промежуточной и нерасфасованной продукцией.

10.21. Для обеспечения защиты от контаминации персонал должен быть одет в чистую одежду, включая головные уборы, которые соответствуют выполняемым им обязанностям. Использованная одежда, если она не одноразовая, должна храниться в отдельных закрытых контейнерах до надлежащей стирки и, при необходимости, дезинфекции или стерилизации.

10.22. Курение, прием пищи, питье, жевание, а также содержание растений, хранение продуктов питания, напитков, табачных изделий и

личных лекарств не должно разрешаться в производственных зонах, лабораториях и складских зонах или в любых других зонах, где это может неблагоприятно повлиять на качество продукции.

10.23. Процедуры личной гигиены, включая использование защитной одежды, должны касаться всех лиц, входящих в производственные зоны, независимо от того, являются ли они временными работниками или постоянными сотрудниками, а также, если они не являются сотрудниками – например, работающие по контракту, посетители, высшее руководство, инспектора.

## **11. Помещения**

11.1. *Принцип.* Помещения должны располагаться, проектироваться, конструироваться, приспособляться и эксплуатироваться таким образом, чтобы соответствовать выполняемым операциям. Их расположение и конструкция должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной очистки и обслуживания с целью исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и вообще любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

### ***Общие требования***

11.2. Помещения должны быть расположены в окружающей среде, которая, принимая во внимание меры по защите производства, представляет минимальный риск в плане контаминации исходного сырья, материалов или продукции.

11.3. Помещения, предназначенные для производства лекарственных препаратов, должны быть спроектированы и построены таким образом, чтобы облегчить санитарную обработку.

11.4. Помещения следует бережно эксплуатировать и обслуживать, гарантируя, что ремонт и эксплуатация не представляют никакой опасности для качества продукции. Помещения следует убирать и дезинфицировать в соответствии с подробными письменными методиками.

11.5. Электроснабжение, освещение, температура, влажность и вентиляция должны быть соответствующими и не оказывать прямого или косвенного неблагоприятного воздействия ни на фармацевтические препараты во время их производства и хранения, ни на точность функционирования оборудования.

11.6. Помещения должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечивать максимальную защиту от проникновения в них насекомых или животных.

### ***Вспомогательные зоны***

11.7. Комнаты отдыха и столовая должны быть отделены от других зон.

11.8. Надлежащим образом оборудованные помещения для смены одежды, а также душевые, помещения для умывания рук и туалетные комнаты должны быть легко доступны и соизмеримы с числом пользователей. Туалеты не должны непосредственно сообщаться с производственными или складскими зонами.

11.9. Мастерские, по возможности, должны быть отделены от производственных зон. Если запасные части и инструменты хранятся в производственной зоне, то они должны содержаться в предусмотренных для этого комнатах или местах.

11.10. Помещения, в которых содержатся животные, должны быть хорошо изолированы от других зон, иметь отдельный вход (проход для животных) и отдельные системы обработки воздуха.

### *Складские зоны*

11.11. Складские зоны должны быть достаточной вместимости, чтобы обеспечить упорядоченное хранение различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, продукции, находящейся в карантине, разрешенной для реализации, бракованной, возвращенной или отозванной продукции.

11.12. Складские зоны должны быть спроектированы или приспособлены для обеспечения надлежащих условий хранения. В частности, они должны быть чистыми и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура, влажность), то они должны быть обеспечены, проверены и проконтролированы.

11.13. В местах приемки и отправки должна быть обеспечена защита материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы так, чтобы тара с поступающими материалами перед складированием, при необходимости, была очищена.

11.14. Если статус карантина гарантируется только хранением продукции в отдельных зонах, то такие зоны должны быть ясно маркированы, а доступ туда разрешен только уполномоченному персоналу. Любая система, применяющаяся вместо физического карантина, должна обеспечивать идентичную безопасность.

11.15. Обычно должна быть отдельная зона для отбора проб исходного сырья. Если отбор проб осуществляется в зоне хранения, то он должен проводиться таким образом, чтобы предотвратить контаминацию или перекрестную контаминацию.

11.16. Для хранения бракованных, отозванных или возвращенных исходного сырья, материалов или продукции должны быть предусмотрены изолированные зоны.

11.17. Сильнодействующие вещества, наркотики, другие опасные

лекарства, а также вещества, представляющие особый риск в плане злоупотребления, огнеопасности или взрывоопасности, должны храниться в безопасных и защищенных зонах.

11.18. Маркированные упаковочные материалы считаются критическими для соответствия фармацевтического продукта его маркировке; следует уделять особое внимание безопасному и надежному хранению этих материалов.

*Зоны взвешивания (могут находиться как в складских, так и в производственных зонах)*

11.19. Взвешивание исходного сырья и определение выхода путем взвешивания обычно должны проводиться в отдельных зонах для взвешивания, специально предназначенных для этого, например, предусматривающих меры против запыленности.

### ***Производственная зона***

11.20. Для производства определенных лекарственных средств, таких как высокосенсибилизирующие вещества (например, пенициллины) или биологические препараты (например, из живых микроорганизмов), должны быть отдельные, предназначенные только для этого технические средства для сведения к минимуму риска серьезной опасности для здоровья вследствие перекрестной контаминации. Производство некоторой другой продукции, такой как некоторые антибиотики, гормоны, цитотоксины, сильнодействующие фармацевтические препараты и нефармацевтическая продукция, не должно осуществляться с помощью одних и тех же технических средств. Запрещается производство ядов технического назначения, таких как пестициды и гербициды, в помещениях, используемых для производства лекарственных средств. В исключительных случаях может быть применен принцип производства, основанный на проведении периодических кампаний, с помощью одних и тех же средств, если приняты особые предосторожности и проведены необходимые валидационные исследования.

11.21. Предпочтительно, чтобы помещения были спланированы в соответствии с логической последовательностью операций, производственного процесса и требуемыми уровнями чистоты.

11.22. Чтобы свести к минимуму риск перепутывания различных фармацевтических препаратов или их компонентов, избежать перекрестной контаминации и минимизировать риск пропуска или неправильного осуществления любого действия при производстве или контроле, должно быть соответствующее рабочее пространство и пространство для хранения в процессе производства, позволяющее упорядоченно и логично разместить оборудование и материалы.

11.23. Там, где исходное сырье и первичные упаковочные материалы, промежуточная или нерасфасованная продукция подвержены влия-

нию окружающей среды, внутренние поверхности (стены, полы и потолок) должны быть гладкими, без щелей и трещин на стыках, не должны отделять частицы; они должны позволять легко и эффективно их очищать и, при необходимости, дезинфицировать.

11.24. Рабочие трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы не было углублений, затрудняющих очистку. По возможности, для обслуживания к ним должен иметься доступ извне производственных зон.

11.25. Стоки должны быть соответствующих размеров и оборудованы для предотвращения обратного потока. По возможности, следует избегать открытых сливных желобов; если они необходимы, то они должны быть неглубокими для облегчения очистки и дезинфекции.

11.26. Производственные зоны должны эффективно вентилироваться и иметь средства для контроля воздуха (включая температуру и, где необходимо, влажность и фильтрацию) соответственно обрабатываемой продукции, производимым операциям и внешней окружающей среде. Эти зоны следует регулярно контролировать во время ведения технологического процесса и вне рабочего времени, чтобы обеспечить их соответствие установленным спецификациям.

11.27. Помещения для упаковки фармацевтических продуктов должны быть специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать пересортицы или перекрестной контаминации.

11.28. Производственные зоны должны быть хорошо освещены, особенно там, где проводится визуальный контроль.

### ***Зона контроля качества***

11.29. Лаборатории по контролю качества должны быть отделены от производственных зон. Зоны, где используются методы биологических, микробиологических и радиоизотопных испытаний, должны быть отделены друг от друга.

11.30. Контрольные лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствовать проводимым в них операциям. Во избежание путаницы и перекрестной контаминации они должны быть достаточно просторны. Должны быть выделены соответствующие и подходящие площади для хранения образцов, стандартных образцов (при необходимости, при пониженных температурах) и протоколов.

11.31. Проекты лабораторий должны учитывать пригодность строительных материалов, защиту от дыма и испарений, а также вентиляцию. Для биологических, микробиологических и радиоизотопных лабораторий требуются отдельные установки для обработки воздуха и другие отдельные системы обеспечения.

11.32. Для приборов, нуждающихся в защите от электрических по-

мех, вибрации, избыточной влажности и других внешних факторов, может потребоваться отдельная комната или может быть необходимо изолировать эти приборы.

## 12. Оборудование

12.1. *Принцип.* Оборудование должно располагаться, проектироваться, конструироваться, приспособливаться и эксплуатироваться таким образом, чтобы соответствовать проводимым операциям. Расположение и конструкция оборудования должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной очистки и обслуживания с целью исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и вообще любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

12.2. Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы свести к минимуму любой риск ошибок или контаминации.

12.3. Стационарные трубопроводы \* должны быть ясно маркированы с указанием их содержимого и, при необходимости, направления потока.

12.4. Все трубопроводы \*\* (для газов и жидкостей) и приспособления к ним должны быть адекватно маркированы; особое внимание должно быть уделено тому, чтобы они были снабжены невзаимозаменяемыми соединениями или соединительными устройствами в случае опасных газов и жидкостей.

12.5. Для производственных и контрольных операций должны иметься в распоряжении весы и оборудование для измерений с соответствующими диапазоном и точностью, которые должны калиброваться в соответствии с графиком.

12.6. Производственное оборудование следует проектировать, размещать и эксплуатировать таким образом, чтобы оно служило своему назначению.

12.7. Производственное оборудование должно быть спроектировано таким образом, чтобы его можно было легко и тщательно очищать в соответствии с графиком.

12.8. Оборудование и приборы контрольной лаборатории должны быть пригодны для выполнения методик испытаний.

12.9. Оборудование (*инвентарь*), применяемое для мытья и очистки, должно быть выбрано и использовано так, чтобы оно не стало источником контаминации.

12.10. Производственное оборудование не должно представлять никакой опасности для продукции. Части производственного оборудо-

---

\* Имеются в виду инженерные коммуникации (подача воды, газа, пара и т.п.).

\*\* Имеются в виду технологические трубопроводы, например для растворов.

вания, соприкасающиеся с продукцией, не должны вступать с ней в реакцию, выделять или абсорбировать вещества в такой степени, чтобы это могло повлиять на качество продукции и представлять поэтому какую-либо опасность.

12.11. Неисправное оборудование, по возможности, должно быть удалено из производственных зон и зон контроля качества или, по меньшей мере, ясно промаркировано как неисправное.

### **13. Сырье, материалы и продукция**

13.1. *Принцип.* Главной целью фармацевтического предприятия является производство готовых продуктов для использования пациентами из различной продукции (лекарственных веществ, вспомогательных веществ, упаковочных материалов). Исходному сырью и материалам следует уделять особое внимание.

#### ***Общие требования***

13.2. Все поступающее сырье и материалы, а также готовая продукция немедленно после получения или обработки, вплоть до выдачи разрешения на использование или реализацию, должны содержаться в карантине.

13.3. Все исходное сырье, материалы и продукция должны храниться в соответствующих условиях, установленных производителем, и упорядоченным образом для обеспечения разделения по сериям и оборачиваемости складского запаса по правилу «если на склад первым, то со склада - тоже первым».

#### ***Исходное сырье\****

13.4. Закупка исходного сырья является важной операцией, в которую должен быть вовлечен персонал, располагающий подробными и полными сведениями о продукции и поставщиках.

13.5. Исходное сырье должно закупаться только у поставщиков, указанных в соответствующей спецификации, и, при возможности, непосредственно у производителя. Рекомендуется, чтобы спецификации, установленные производителем для исходного сырья, были обсуждены с поставщиками. Полезно, чтобы все аспекты производства и контроля исходного сырья относительно требований к обращению, маркировке, упаковке, а также рекламации и отбраковки были обсуждены между производителем и поставщиком.

13.6. В каждой поставке тару следует контролировать на целостность упаковки и пломб, а также на соответствие между сведениями, указанными в заказе, накладной и на этикетках поставщика.

---

\* См. также часть III, раздел 18.

13.7. Все поступающие материалы должны быть проверены, чтобы гарантировать, что поставка соответствует заказу. Тара, при необходимости, должна быть очищена и, если требуется, маркирована с нанесением предписанной информации.

13.8. Повреждения тары и любые другие проблемы, которые могли бы неблагоприятно повлиять на качество исходного сырья, должны быть протоколированы, информация о них доложена в отдел контроля качества, который должен их исследовать.

13.9. Если одна поставка сырья состоит из различных серий, то каждую серию необходимо рассматривать как отдельную в отношении отбора проб, проведения испытания и выдачи разрешения на использование.

13.10. Находящееся в складской зоне исходное сырье должно быть соответствующим образом маркировано. Этикетки должны содержать, по меньшей мере, следующую информацию:

(а) утвержденное наименование продукции и, при необходимости, ссылку на внутризаводской код;

(б) номер(а) серии(ий), присвоенный(ые) как поставщиком, так и при получении, если он(они) присваиваются производителем;

(с) при необходимости, статус содержимого (например, в карантине, на испытании, разрешено, отклонено, возвращено, отозвано);

(d) при необходимости, срок годности или дату, после которой необходим переконтроль.

Если используются полностью компьютеризированные системы хранения, то вышеуказанная информация не обязательно должна содержаться на этикетке в разборчивой форме.

13.11. С помощью соответствующих методик и мероприятий должна быть гарантирована идентичность содержимого каждой упаковки с исходным сырьем. Тара с нерасфасованной продукцией, из которой были отобраны пробы, должна быть идентифицирована.

13.12. Должно использоваться только то исходное сырье, которое разрешено отделом контроля качества, и срок годности которого еще не истек.

13.13. Исходное сырье должно выдаваться только назначенными лицами в соответствии с письменной методикой, чтобы гарантировать, что нужное сырье точно отвешено или отмерено в чистую и надлежащим образом маркированную тару.

13.14. Каждое выданное сырье и его масса или объем должны быть подвергнуты независимому контролю, который должен быть запротоколирован.

13.15. Сырье, выданное для производства каждой серии готового препарата, должно храниться рядом и быть отчетливо маркировано как таковое.



### ***Упаковочные материалы***

13.16. Закупка, обращение и контроль первичного и маркированного упаковочного материала должны быть такими же, как и для исходного сырья.

13.17. Особое внимание следует уделять маркированным материалам. Они должны храниться в достаточно безопасных условиях, исключая возможность доступа посторонних лиц. Разрезанные этикетки и другие разрозненные маркированные материалы следует хранить и транспортировать раздельно в закрытой таре для предотвращения путаницы. Упаковочные материалы должны выдаваться для использования только назначенным для этого персоналом в соответствии с утвержденной и задокументированной методикой.

13.18. Каждой поставке или серии маркированного или первичного упаковочного материала должен быть присвоен специфический номер или идентификационный знак.

13.19. Просроченный или вышедший из употребления первичный или маркированный упаковочный материал должен быть уничтожен, а это уничтожение должно быть за протоколировано.

13.20. Все продукты и предназначенные для использования упаковочные материалы должны проверяться перед поставкой в отдел упаковки на количество, идентичность и соответствие инструкциям по упаковке.

### ***Промежуточная и нерасфасованная продукция***

13.21. Промежуточная и нерасфасованная продукция должна храниться в подходящих условиях.

13.22. С промежуточной и нерасфасованной продукцией, закупленной как таковой, при получении следует обращаться как с исходным сырьем.

### ***Готовая продукция***

13.23. Готовая продукция до окончательного разрешения ее к реализации должна содержаться в карантине, после чего ее следует хранить как используемый запас в условиях, установленных производителем.

13.24. Оценка готовой продукции и документации, необходимая для выпуска продукции в продажу описана в разделе 16 «Надлежащая практика контроля качества».

### ***Забракованные и переработанные сырье, материалы и препараты***

13.25. Забракованные сырье, материалы и препараты должны быть ясно маркированы как таковые и храниться отдельно в зонах с ограниченным доступом. Их следует либо возвращать поставщикам, либо, по возможности, перерабатывать, либо уничтожать. Любое из предприятия

тых действий должно быть разрешено уполномоченным персоналом и запротоколировано.

13.26. Переработка забракованной продукции может проводиться в исключительных случаях. Это разрешается только, если качество готовой продукции не ухудшается, если соблюдаются спецификации и если переработка осуществляется в соответствии с установленными и санкционированными методиками после оценки существующего риска. Протокол переработки должен быть сохранен. Переработанной серии должен быть присвоен новый номер серии.

13.27. Введение всей серии или части предыдущих серий, соответствующих требованиям качества, в серию такой же продукции на определенной стадии производства должно быть заранее санкционировано. Такая регенерация должна осуществляться в соответствии с установленной методикой после оценки возникающего риска, включая любое возможное влияние на срок годности. Регенерация должна быть запротоколирована.

13.28. Необходимость дополнительных испытаний любой готовой продукции, которая была переработана или в которую была включена регенерированная продукция, должна быть определена отделом контроля качества.

### ***Отозванная продукция***

13.29. Отозванная продукция должна быть идентифицирована и храниться отдельно в безопасной зоне до принятия решения о ее дальнейшей судьбе. Решение должно быть принято как можно скорее.

### ***Возвращенный товар***

13.30. Продукция, возвращенная из продажи, должна быть уничтожена, за исключением случаев, когда несомненно, что ее качество является удовлетворительным; вопрос о ее возвращении в продажу, перемаркировке или смешивании с последующей серией может быть рассмотрен только после критической оценки отделом контроля качества, проведенной в соответствии с письменной методикой. При такой оценке должны быть приняты во внимание тип (*природа*) продукции, особые требования к условиям хранения, ее состояние и история, а также время, прошедшее с момента выпуска. При возникновении любого сомнения касательно качества продукции не может рассматриваться вопрос о ее повторном выпуске или повторном использовании, хотя возможно проведение принципиальной химической переработки для регенерации лекарственного вещества. Любое предпринятое действие должно быть соответствующим образом запротоколировано.

### ***Реактивы и культуральные среды***

13.31. Все реактивы и культуральные среды следует регистрировать при получении или приготовлении.

13.32. Реактивы, приготовленные в лаборатории, должны готовиться в соответствии с письменными методиками и маркироваться соответствующим образом. На этикетке должны быть указаны концентрация, коэффициент поправки, срок годности, дата последующего определения коэффициента поправки и условия хранения. Этикетка должна быть подписана и датирована лицом, приготовившим реактив.

13.33. Для подтверждения пригодности культуральных сред должен применяться как позитивный, так и негативный контроль. Количество инокулята (*посевого материала*), используемого при позитивном контроле, должно соответствовать требуемой чувствительности.

### ***Стандартные образцы***

13.34. В качестве стандартных образцов могут использоваться официальные стандартные образцы. Стандартные образцы, приготовленные производителем, должны испытываться, разрешаться для использования и храниться таким же образом, как и официальные стандартные образцы. Они должны храниться под ответственностью назначенного лица в безопасном месте.

13.35. Официальные стандартные образцы должны использоваться только в целях, описанных в соответствующей монографии.

13.36. Вторичные или рабочие стандартные образцы могут быть установлены посредством применения подходящих испытаний и проверок, осуществляемых через регулярные промежутки времени для стандартизации. Все самостоятельно установленные стандартные образцы должны основываться на официальных стандартных образцах, если таковые имеются.

13.37. Все стандартные образцы должны храниться и использоваться таким образом, чтобы исключить неблагоприятное воздействие на их качество.

### ***Отходы***

13.38. Должны быть предусмотрены меры по надлежащему и безопасному хранению отходов до их устранения. Токсические вещества и воспламеняющиеся материалы следует хранить в специально сконструированных, отдельных, закрывающихся шкафах в соответствии с требованиями национального законодательства.

13.39. Нельзя допускать накопления отходов. Их следует собирать в специальные приемники для удаления (*вывоза*) в места их сбора вне зданий и регулярно устранять безопасным способом с соблюдением санитарных норм через короткие промежутки времени.

13.40. Не должно быть допущено контаминации оборудования, исходного сырья, упаковочных материалов, веществ, находящихся в процессе производства, или готовой продукции родентицидами (*ядами для грызунов*), инсектицидами, фумигантами и средствами для санитарной обработки.

## **14. Документация**

14.1. *Принцип.* Надлежащая документация является неотъемлемой частью системы обеспечения качества и, как таковая, должна быть связана со всеми аспектами GMP. Ее целями являются: установить спецификации на все сырье и материалы, а также способы производства и методы контроля; обеспечить, чтобы весь персонал, занятый в производстве, знал, что и когда делать; обеспечить уполномоченных лиц всей необходимой информацией для принятия решения о выпуске серии лекарства для продажи или иного решения, а также проводить последующий аудит, который позволит исследовать историю любой предположительно дефектной серии. Составление и использование документов зависит от производителя. В ряде случаев некоторые или все документы, из описанных ниже, могут быть объединены вместе, однако обычно они являются самостоятельными документами.

### ***Общие требования***

14.2. Документы должны быть тщательно разработаны, подготовлены, пересмотрены и распространены. Они должны строго соответствовать определенным частям производственной лицензии и регистрационных досье.

14.3. Документы должны быть утверждены, подписаны и датированы соответствующими уполномоченными лицами. Ни один документ не может быть изменен без санкции.

14.4. Содержание документов должно быть недвусмысленным: должны быть ясно изложены их название, тип и назначение. Расположение документов должно быть упорядоченным, и они должны легко контролироваться. Копии документов должны быть ясными и разборчивыми. Копирование рабочих документов с документов-оригиналов не должно приводить ни к каким ошибкам, вносимым в процессе копирования.

14.5. Документы должны регулярно пересматриваться и поддерживаться в соответствии с современными требованиями. Если документ был пересмотрен, то должна быть система, предотвращающая ошибочное применение замененных документов.

14.6. Если в документы требуется внести данные, это должно быть сделано ясно и четко, записи не должны поддаваться стиранию. Для таких записей должно быть предусмотрено достаточно места.

14.7. Любое изменение, внесенное в документ, должно быть подписано и датировано; изменение должно позволять прочтение первоначальной информации. При необходимости, должна быть запротоколирована причина изменения.

14.8. Протоколы должны составляться или завершаться во время каждого предпринимаемого действия и таким образом, чтобы можно было проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства фармацевтических препаратов. Протоколы и связанные (с ними) стандартные рабочие методики должны сохраняться, по меньшей мере, один год после истечения срока годности готовой продукции.

14.9. Данные могут быть записаны с помощью электронной системы обработки данных, фотографических или других надежных средств. При этом должны быть доступны регламенты и подробные стандартные рабочие методики касательно используемой системы; точность записей должна быть проверена. Если документация ведется с помощью электронной системы обработки данных, то только уполномоченные лица должны иметь возможность вводить данные в компьютер или изменять их; изменения и стирания следует протоколировать; доступ к информации должен быть ограничен паролями или другими средствами. Результаты введения критических данных должны находиться под независимым контролем. Протоколы серии, хранящиеся в электронной памяти, должны быть защищены путем создания копии на магнитном носителе, микрофильмирования, распечатки на бумаге или другим способом. Особенно важно, чтобы во время хранения информация была легко доступна.

### ***Требуемые документы***

#### ***Этикетки***

14.10. Этикетки, прикрепленные к таре, оборудованию или помещению, должны быть ясными, однозначными и соответствовать форме, принятой на фирме. Часто полезно, в дополнение к словесной информации на этикетках, для указания статуса (например, в карантине, принято, отклонено или чистое) использовать [различные] цвета.

14.11. Все готовые лекарственные продукты должны быть идентифицированы в соответствии с требованиями национального законодательства посредством маркировки, несущей, по меньшей мере, следующую информацию:

- (a) наименование лекарственного препарата;
- (b) перечень активных ингредиентов (при возможности, с указанием международных непатентованных названий) с указанием количества каждого из них и содержимого нетто, например, количества дозированных единиц, массы или объема;
- (c) номер серии, присвоенный производителем;
- (d) дата истечения срока годности в незакодированном виде;

(е) любые особые условия хранения или меры предосторожности при обращении, которые могут быть необходимы;

(ф) указания по применению, а также предупреждения и меры предосторожности, которые могут быть необходимы;

(г) наименование и адрес производителя или компании, или лица, ответственного за размещение препарата на рынке.

14.12. Для стандартных образцов на этикетке или в сопроводительном документе должны быть указаны концентрация, дата производства, срок годности, дата закрытия, если упаковка уже вскрывалась, и условия хранения в зависимости от необходимости.

#### *Спецификации и методики испытаний*

14.13. Методики проведения испытаний, описанные в документах, должны быть валидированы с учетом имеющихся средств и оборудования перед их выбором для рутинных испытаний.

14.14. Должны иметься соответствующим образом утвержденные и датированные спецификации, включающие испытания на идентичность, количественное содержание, чистоту и качество, на исходное сырье и упаковочные материалы, а также на готовую продукцию; при необходимости, также должны иметься в распоряжении спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию. Также должны быть включены спецификации на воду, растворители и реактивы (например, кислоты и основания), используемые в производстве.

14.15. Каждая спецификация должна быть одобрена и утверждена отделом контроля качества. Спецификации на исходное сырье, промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию описаны в разделах 14.18-14.21.

14.16. Для обеспечения соответствия новым изданиям национальных фармакопей или других официальных сборников стандартов могут быть необходимы периодические пересмотры спецификаций.

14.17. В распоряжении лаборатории по контролю качества должны иметься фармакопей, стандартные образцы, стандартные спектры и другие эталонные материалы.

#### *Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы*

14.18. Спецификации на исходное сырье и первичные или маркированные упаковочные материалы должны содержать, если это применимо, описание материалов, включающее:

(а) установленное наименование (при возможности, международное непатентованное название) и ссылку на внутренний код;

(b) ссылку на монографию фармакопей при ее наличии; и

(с) требования в части определения подлинности и количественного содержания с указанием допустимых пределов.

В зависимости от практики компании в спецификацию могут быть добавлены другие данные, такие как:

- (а) поставщик и действительный производитель сырья и материалов;
- (б) образец маркированных материалов;
- (с) указания по отбору проб и проведению испытаний или ссылку на методики;
- (д) условия хранения и меры предосторожности;
- (е) максимальный период хранения до переконтроля.

Упаковочный материал должен соответствовать спецификациям, причем основное внимание должно уделяться совместимости материала с лекарственным продуктом, который в нем содержится. Материал должен быть исследован на наличие в нем критических или важных физических дефектов, а также на правильность идентифицирующей маркировки.

14.19. Документы, в которых описываются методики проведения испытаний, должны устанавливать периодичность повторных анализов каждого исходного сырья, определенную с учетом его стабильности.

#### *Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию*

14.20. Должны иметься спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию, если они закупаются или сбываются или, если данные о промежуточной продукции используются для оценки готовой продукции. Эти спецификации соответственно должны быть подобны спецификациям на исходное сырье или на готовую продукцию.

#### *Спецификации на готовую продукцию*

14.21. Спецификации на готовую продукцию должны включать:

- (а) утвержденное наименование продукции и ссылку на код, где это применимо;
- (б) утвержденное(ые) наименование(я) активного(ых) ингредиента(ов) при возможности, международное(ые) непатентованное(ые) название(я);
- (с) состав или ссылку на состав;
- (д) описание лекарственной формы и подробности упаковки;
- (е) указания по отбору проб и проведению испытаний или ссылку на методики;
- (ф) требования в части определения подлинности и количественного содержания с указанием допустимых пределов;
- (г) условия хранения и любые особые меры предосторожности, когда это необходимо;
- (h) срок годности.

14.22. На каждый вид производимой продукции и каждый размер серии необходимо иметь утвержденный по соответствующей форме регламент.

14.23. Регламент должен включать:

(а) наименование продукта со ссылкой на код в соответствии с его спецификацией;

(б) описание лекарственной формы, дозировки и размера серии;

(с) перечень всего используемого исходного сырья (при возможности, с приведением международных непатентованных названий) с указанием количества каждого, обозначенного с использованием утвержденного наименования и ссылки, уникальной для этого сырья (должно быть приведено любое вещество, которое может исчезнуть в ходе технологического процесса);

(д) данные об ожидаемом выходе готовой продукции с указанием допустимых пределов и выходы соответствующей промежуточной продукции, где это возможно.

(е) данные о месте ведения процесса и основном применяемом оборудовании;

(ф) методы или ссылки на методы, используемые для подготовки наиболее важного оборудования, например, очистка (особенно после смены продукции), монтаж, калибровка, стерилизация;

(г) технологические инструкции, подробно описывающие каждое действие (например, контроль сырья, предварительную обработку, порядок загрузки сырья, время смешивания, температурные режимы);

(и) инструкции по каждой контрольной операции в процессе производства с указанием предельных значений;

(і) при необходимости, требования к хранению нерасфасованной продукции, включая тару, маркировку и специальные условия хранения, где это требуется;

(j) все подлежащие соблюдению особые меры предосторожности.

#### *Инструкции по упаковке*

14.24. Для каждого продукта, размера и типа упаковки должны иметься официально санкционированные инструкции по упаковке. Как правило, они должны включать следующие сведения или содержать ссылки на них:

(а) наименование продукта;

(б) описание лекарственной формы и дозировку, где это необходимо;

(с) количество продукта в окончательной упаковке, выраженное в единицах, массе или объеме;

(д) полный перечень всех упаковочных материалов, требуемых для серии стандартного размера, включая количества, размеры и типы с ука-



занием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый упаковочный материал;

(е) при необходимости, образец или копию соответствующих маркированных упаковочных материалов, образцы, позволяющие увидеть, куда ставить номер серии и дату истечения срока годности препарата;

(ф) подлежащие соблюдению особые меры предосторожности, включая тщательную проверку зоны и оборудования для того, чтобы удостовериться в очистке линии перед началом работы;

(г) описание процесса упаковки со всеми основными вспомогательными операциями и используемым оборудованием;

(х) подробное описание контроля в процессе производства с инструкциями по отбору проб и допустимыми предельными значениями.

### *Протоколы производства серии*

14.25. На каждую изготовленную серию должен быть сохранен протокол производства серии. Он должен быть основан на соответствующих частях действующего регламента. Метод подготовки таких протоколов должен быть таким, чтобы можно было избежать ошибок при копировании.

14.26. Перед началом любого технологического процесса должно быть проверено, что оборудование и рабочая зона освобождены от предыдущей продукции, документов и материалов, не требующихся для планируемого процесса, и что оборудование является чистым и готовым к эксплуатации. Эта проверка должна быть запротоколирована.

14.27. В ходе технологического процесса во время каждого предприняемого действия информация о нем должна быть запротоколирована; по завершении операций протокол должен быть датирован и подписан лицом, ответственным за технологический процесс, и содержать следующую информацию:

(а) наименование продукта;

(b) номер произведенной серии;

(с) даты и время начала (*процесса*), основных промежуточных стадий и завершения производства;

(d) фамилия лица, ответственного за каждую стадию производства;

(е) инициалы оператора(ов) различных важных действий по производству и, при необходимости, лица (лиц), проверившего(их) каждую из этих операций (например, взвешивание);

(f) номер серии и/или номер аналитического контроля, а также фактически отвешенное количество каждого исходного сырья (включая номер серии и количество любого добавленного регенерированного или переработанного сырья);

(г) любые относящиеся к делу производственные операции или происшествия, а также важнейшее использованное оборудование;

(х) выполненные операции контроля в процессе производства и

инициалы лица (лиц), выполнившего(их) их, а также полученные результаты;

(i) количество продукции, полученной на различных стадиях производства (выход), вместе с комментариями или объяснениями существенных отклонений от ожидаемого выхода;

(j) подробные сведения об особых проблемах; санкционированное подписью разрешение на любое отклонение от регламента.

### *Протоколы упаковки серии*

14.28. На каждую изготовленную серию или часть серии должен быть сохранен протокол упаковки серии. Он должен основываться на соответствующих частях инструкций по упаковке; метод подготовки таких протоколов должен быть таким, чтобы можно было избежать ошибок при копировании.

14.29. Перед началом любой операции по упаковке должно быть проверено, что оборудование и рабочая зона освобождены от предыдущей продукции, документов и материалов, не требующихся для планируемых операций по упаковке, и что оборудование является чистым и готовым к эксплуатации. Такие проверки должны протоколироваться.

14.30. Во время каждого предпринимаемого действия информация о нем должна быть запротоколирована, а дата и ответственное лицо должны быть ясно идентифицированы подписью или электронным паролем; эта информация должна включать:

(a) наименование препарата, номер серии и количество нерасфасованной продукции, которая должна быть упакована, а также номер серии и планируемое количество готовой продукции, которая будет получена, действительно полученное количество и баланс;

(b) дату (даты) и время операций по упаковке;

(c) фамилию ответственного лица, осуществляющего операцию по упаковке;

(d) инициалы операторов различных важных действий;

(e) проведенные проверки идентичности и соответствия инструкциям по упаковке; включая результаты производственного контроля;

(f) подробности осуществленных операций по упаковке, включая ссылки на использованное оборудование и упаковочные линии, а также, при необходимости, инструкции по хранению неупакованной продукции или протокол о возвращении продукции, которая не была упакована, в зону хранения;

(g) при возможности, образцы использованного маркированного упаковочного материала, включая образцы, демонстрирующие номер серии, нанесение срока годности и любых дополнительных печатных надписей;

(h) подробные сведения об особых проблемах, включая подробнос-

ти любого отклонения от инструкции по упаковке с письменной санкцией соответствующего лица;

(i) количества и ссылку на номер или идентификацию всех маркированных упаковочных материалов и нерасфасованной продукции, выданных, использованных, уничтоженных или возвращенных на склад и количество полученной продукции, позволяющие подвести соответствующий баланс.

### *Стандартные рабочие методики и протоколы*

14.31. На приемку каждой поставки исходного сырья, а также первичного и маркированного упаковочного материала должны иметься стандартные рабочие методики и протоколы.

14.32. Протоколы приемки должны включать:

- (a) наименование материала на накладной и на таре;
- (b) внутризаводское наименование и/или код материала, если оно отличается от наименования по пункту(a);
- (c) дату получения;
- (d) наименование поставщика и, при возможности, производителя;
- (e) номер серии производителя или ссылку;
- (f) общее количество и число полученных единиц упаковки;
- (g) номер серии, присвоенный после получения;
- (h) любые примечания, относящиеся к делу (например, по состоянию тары).

14.33. Должны иметься стандартные рабочие методики по внутризаводской маркировке, карантину и хранению исходного сырья, упаковочных материалов и, если необходимо, других материалов.

14.34. Для каждого прибора и каждой единицы оборудования должны иметься стандартные рабочие методики, которые должны находиться в непосредственной близости от оборудования.

14.35. Должны иметься стандартные рабочие методики по отбору проб, в которых установлено(ы) лицо(а), уполномоченное(ые) отбирать пробы.

14.36. Инструкции по отбору проб должны включать:

- (a) метод отбора проб и план отбора проб;
- (b) используемое оборудование;
- (c) любые подлежащие соблюдению меры предосторожности по предупреждению контаминации вещества или ухудшения его качества;
- (d) количество(а) пробы (проб), которое(ые) должно(ы) быть отобрано(ы);
- (e) инструкции по любому требуемому разделению пробы;
- (f) тип используемой для образца тары и указание на то, предназначена ли она для отбора проб в асептических условиях или для обычного отбора проб;

(g) любые подлежащие соблюдению особые меры предосторожности особенно при отборе проб стерильных или вредных веществ.

14.37. Должна иметься стандартная рабочая методика, подробно описывающая систему нумерации серий, предназначенную для того, чтобы обеспечить идентификацию каждой серии промежуточной, нерасфасованной или готовой продукции специфическим номером серии.

14.38. Стандартные рабочие методики нумерации серий, применяемые на стадии изготовления и на соответствующей ей стадии упаковки, должны быть взаимосвязаны друг с другом.

14.39. Стандартная рабочая методика нумерации серий должна гарантировать, что одни и те же номера серий не будут использованы повторно; это относится также к переработке.

14.40. Присвоение номера серии должно быть немедленно зарегистрировано, например, в регистрационном журнале. Запись должна включать дату присвоения, идентификацию препарата и размер серии.

14.41. Должны быть письменные методики для испытания сырья, материалов и продукции на различных стадиях производства, описывающие используемые методы и оборудование. Проведенные испытания должны быть заprotoколированы.

14.42. Протоколы анализов должны включать, по меньшей мере, следующие данные:

(a) наименование сырья или продукции и, при необходимости, лекарственная форма;

(b) номер серии и, при необходимости, название производителя и/или поставщика;

(c) ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний;

(d) результаты испытания, включая наблюдения и вычисления, и ссылку на спецификации (пределы);

(e) даты проведения испытаний;

(f) инициалы лиц, выполнивших испытание;

(g) инициалы лиц, проверивших проведение испытаний и вычисления, при необходимости;

(h) ясное заключение о выдаче разрешения или об отклонении (или решение о другом статусе) и датированная подпись назначенного ответственного лица.

14.43. Должны иметься в распоряжении письменные методики, описывающие порядок разрешения и отклонения материалов и продукции, в частности, разрешения на продажу готовых продуктов уполномоченным лицом.

14.44. Должны быть сохранены протоколы распределения (*реализации*) каждой серии продукции в целях облегчения, при необходимости, отзыва этой серии.

14.45. Стандартные рабочие методики и относящиеся к ним прото-

колы предпринятых действий или сделанных заключений, что подходит, должны иметься в наличии для:

- (a) монтажа оборудования и валидации;
- (b) аналитических приборов и калибровки;
- (c) технического обслуживания, очистки и санитарной обработки;
- (d) вопросов персонала, включая квалификацию, обучение, переодевание и гигиену;
- (e) контроля окружающей среды;
- (f) борьбы с вредными насекомыми и животными;
- (g) жалоб;
- (h) отзывов;
- (i) возвратов.

14.46. Для наиболее важного или критического оборудования должны вестись журналы, в которых протоколируют, при необходимости, все процессы валидации, калибровки, работы по техническому обслуживанию, очистке и ремонту с указанием даты и лиц, выполнивших эти работы.

14.47. Следует регистрировать соответствующим образом в хронологическом порядке использование наиболее важного или критического оборудования и зоны, где продукция была подвергнута обработке.

14.48. Должны существовать методики, в которых распределяются обязанности по санитарии и подробно описываются работы по уборке, используемые методы, оборудование и материалы, а также оборудование, подлежащее уборке. Следует строго соблюдать правила, описанные в этих методиках

14.49. Должны иметься письменные методики, распределяющие ответственность за санитарию, и достаточно подробно описывающие режимы очистки, способы, оборудование и материалы, используемые при этом, а также средства, подлежащие очистке. Такие письменные методики следует соблюдать.

## Часть II.

# Надлежащая практика производства и контроля качества

### 15. Надлежащая практика производства\*

15.1. *Принцип.* Производственные операции должны осуществляться по четко установленным методикам в соответствии с производственной лицензией и регистрационными досье с целью получения продуктов требуемого качества.

#### *Общие положения*

15.2. Любое обращение с веществами, материалами и продуктами, такое как получение и карантин, отбор проб, хранение, маркировка, приготовление и распределение, обработка, упаковка и реализация, должно осуществляться в соответствии с письменными методиками или инструкциями и, где необходимо, протоколироваться.

15.3. Насколько возможно, следует избегать любого отклонения от инструкций или методик. Если отклонение происходит, то оно должно быть письменно санкционировано назначенным лицом с привлечением, при необходимости, отдела контроля качества.

15.4. Необходимо, чтобы были проведены проверки выходов и поставление количеств, чтобы гарантировать, что нет никаких отклонений, выходящих за допустимые пределы.

15.5. Работы с различными продуктами не должны осуществляться одновременно или последовательно в одном и том же помещении за исключением тех случаев, когда не существует риска пересортицы или перекрестной контаминации.

15.6. В течение всего времени обработки все используемые материалы, тара для нерасфасованной продукции, основные единицы оборудования и, при необходимости, комнаты должны быть маркированы этикетками или иным способом с указанием обрабатываемой продукции или вещества, дозировки (при необходимости) и номера серии. При необходимости, такая маркировка должна также идентифицировать стадию производства.

15.7. Доступ в производственные помещения должен быть разрешен только уполномоченному персоналу.

---

\* *Касательно производства стерильных препаратов см. часть III, раздел 17. Касательно производства активных фармацевтических ингредиентов (нерасфасованных лекарственных веществ) см. часть III, раздел 18.*

15.8. Как правило, продукция немедицинского назначения не должна производиться в зонах и с помощью оборудования, предназначенных для производства фармацевтических продуктов.

15.9. Контроль в процессе производства осуществляется главным образом внутри производственной зоны. Он не должен представлять никакого риска для качества продукции.

***Предотвращение перекрестной и бактериальной контаминации при производстве***

15.10. Если в производстве используются сухие вещества или продукты, то следует предпринимать специальные меры предосторожности для предотвращения образования и распространения пыли.

15.11. Должна быть исключена контаминация исходного сырья или продукции другим сырьем или продукцией. Этот риск случайной перекрестной контаминации возникает в результате неконтролируемого распространения пыли, газов, паров, аэрозолей или организмов, в результате обработки веществ и продукции, вследствие наличия остатков в оборудовании, при выделении их с одежды и кожи оператора и т. д. Степень риска меняется в зависимости от типа загрязняющего вещества и загрязненной продукции. К наиболее опасным загрязняющим веществам относятся высокосенсибилизирующие вещества, биологические препараты, такие как живые микроорганизмы, определенные гормоны, субстанции цитостатиков и другие сильнодействующие вещества. Наиболее значимой контаминация является для продукции, предназначенной для инъекций или для нанесения на открытые раны, а также принимаемой в больших дозах и/или длительное время.

15.12. Перекрестная контаминация должна быть предотвращена с помощью соответствующих технических или организационных мероприятий, например:

(а) производство в отдельных зонах (требуется для такой продукции, как пенициллины, живые вакцины, препараты, содержащие живые бактерии, и других определенных биологических препаратов), или производство по принципу кампании (с разделением во времени) с последующей соответствующей очисткой;

(б) организация подходящих воздушных шлюзов, перепадов давления и вытяжных устройств;

(с) сведение к минимуму риска контаминации, возникающего вследствие рециркуляции или повторного поступления необработанного или недостаточно обработанного воздуха;

(д) ношение защитной одежды внутри зон, где обрабатывается продукция, создающая особенно большой риск перекрестной контаминации;

(е) применение методик очистки и деконтаминации с известной эффективностью, так как неэффективно очищенное оборудование является обычным источником перекрестной контаминации;

- (f) использование «закрытых систем» производства;
- (g) испытание на наличие остатков;
- (h) применение этикеток, указывающих статус очистки оборудования.

15.13. Мероприятия по предотвращению перекрестной контаминации и их эффективность должны периодически проверяться в соответствии со стандартными рабочими методиками.

15.14. Производственные зоны, где обрабатывается чувствительная продукция, должны периодически подвергаться микробиологическому контролю.

### ***Технологические процессы:***

#### ***промежуточная и нерасфасованная продукция***

15.15. Перед началом любой технологической операции должны быть предприняты меры, гарантирующие, что рабочая зона и оборудование являются чистыми и свободными от любого исходного сырья, продуктов, остатков продуктов, этикеток или документации, не требующихся для запланированной операции.

15.16. Должен быть проведен и запротоколирован весь необходимый контроль в процессе производства и контроль окружающей среды.

15.17. Должны быть установлены средства индикации неполадок оборудования или систем снабжения оборудования (например, водой, газом). Дефектное оборудование должно быть изъято из пользования до тех пор, пока дефект не будет устранен. Производственное оборудование следует очищать в соответствии с подробными письменными методиками и содержать только в чистом и сухом состоянии.

15.18. Предназначенные для фасовки контейнеры должны быть чистыми. Следует уделить внимание предотвращению и устранению любой контаминации, такой как осколки стекла и частицы металла.

15.19. Любое значительное отклонение от ожидаемого выхода должно быть запротоколировано и исследовано.

15.20. Должны быть проведены проверки, гарантирующие надлежащее соединение трубопроводов и других частей оборудования, применяемых для транспортирования продукции из одной зоны в другую.

15.21. Трубопроводы, используемые для подачи дистиллированной или деионизированной воды и другие водопроводы, где они применяются, должны подвергаться санитарной обработке в соответствии с письменными методиками, в которых подробно изложены установленные пределы микробной контаминации, а также принимаемые меры.

15.22. Оборудование и приборы для измерений, взвешивания, регистрации и контроля должно обслуживаться и калиброваться через заранее установленные промежутки времени, а протоколы должны сохраняться. Для обеспечения удовлетворительного функционирования приборы следует проверять ежедневно или перед их использованием для про-



ведения аналитических испытаний. Должны быть ясно указаны дата калибровки и обслуживания, а также дата следующей калибровки.

15.23. Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны представлять опасности для качества продукции.

### ***Операции по упаковке***

15.24. При составлении программы для операций по упаковке особое внимание должно быть уделено сведению к минимуму риска перекрестной контаминации, пересортицы или подмены. Различная продукция не должна упаковываться в непосредственной близости друг от друга за исключением случаев, предусматривающих физическое разделение.

15.25. Перед началом операций по упаковке должны быть предприняты меры, гарантирующие, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование являются чистыми и свободными от любых использовавшихся ранее продуктов, материалов или документов, если они не требуются для запланированной операции. Очистка линии должна осуществляться согласно соответствующему контрольному перечню и протоколироваться.

15.26. Наименование и номер серии обрабатываемой продукции должны быть наглядно показаны на каждом упаковочном месте или линии.

15.27. Как правило, маркировка должна осуществляться как можно скорее после фасовки и укупорки. Если маркировка откладывается, необходимо применять соответствующие методики, гарантирующие, что не произойдет путаницы или ошибочного этикетирования.

15.28. Правильность нанесения любой печати (например, номеров серий, даты истечения сроков годности), осуществляемой либо как отдельная технологическая операция, либо выполняемой в процессе упаковки, должна быть проверена и запротоколирована. Следует уделять внимание нанесению печати вручную, которую необходимо регулярно перепроверять.

15.29. Особую осторожность следует соблюдать при использовании разрезанных этикеток, когда нанесение печати осуществляется вне упаковочной линии, а также когда операции по упаковке проводятся вручную. Обычно этикетки в рулоне предпочтительнее разрезанных этикеток в плане предотвращения путаницы. Проверка правильности всех этикеток, осуществляемая на линии автоматизированными электронными способами, может помочь предотвратить путаницу, однако, должны проводиться проверки, гарантирующие, что все электронные устройства считывания кода, счетчики этикеток и аналогичные устройства работают правильно.

15.30. Информация на упаковочных материалах, которая наносится путем печатания или тиснения, должна быть отчетливой, устойчивой к действию света (*выгоранию*) и стиранию.

15.31. Контроль продукции на линии во время упаковки должен включать, по меньшей мере, проверку следующего:

- (а) общий внешний вид упаковок;
- (б) комплектность упаковок;
- (с) правильность использования продукции и упаковочных материалов;
- (д) правильность нанесения любой печати;
- (е) правильность функционирования контрольных устройств на линии.

Образцы, взятые с упаковочной линии, не должны возвращаться обратно.

15.32. Если при упаковке продукции произошли непредвиденные события, то такая продукция может быть снова возвращена в процесс после проведения специальной инспекции, исследования и по разрешению уполномоченного персонала. Следует сохранить подробный протокол этой операции.

15.33. Любое существенное или необычное расхождение, установленное во время подведения баланса между количеством нерасфасованной продукции и маркированного упаковочного материала и числом произведенных единиц *[готовой продукции]*, должно быть исследовано и удовлетворительно объяснено перед реализацией.

15.34. После завершения операции по упаковке весь неиспользованный упаковочный материал с нанесенным номером серии должен быть уничтожен, а факт уничтожения запротоколирован. Возвращение на склад материалов, на которых не проставлен код *(номер серии)*, должно производиться в соответствии с документированной методикой.

## **16. Надлежащая практика контроля качества**

### **16.1 Принцип.**

Контроль качества имеет отношение к отбору проб, спецификациям и проведению испытаний, а также связан с организацией, документированием и процедурами выдачи разрешений, которые гарантируют, что проведены необходимые относящиеся к делу испытания и что исходное сырье и материалы не были разрешены для использования, а продукты не были разрешены для продажи или поставки прежде, чем их качество не было признано удовлетворительным. Контроль качества не ограничивается лабораторными работами, он должен быть вовлечен в принятие всех решений, касающихся качества продукции. Независимость контроля качества от производства считается основным принципом \*.

---

\* См. также часть I, раздел 3.

## ***Контроль исходного сырья, промежуточных, нерасфасованных и готовых продуктов***

16.2. Все испытания должны проводиться по инструкциям, приведенным в соответствующей письменной методике испытания для каждого материала или продукта. Перед тем как сырье или продукт будут разрешены [для *использования или реализации*] или отбракованы, результаты испытаний должны быть проверены контролером.

16.3. Пробы должны быть репрезентативны для серии материалов, из которых они отобраны в соответствии с утвержденной письменной методикой.

16.4. Отбор проб следует осуществлять таким образом, чтобы избежать контаминации или другого неблагоприятного воздействия на качество. Емкости, из которых отбирают пробы, должны быть соответствующим образом маркированы и вновь тщательно закрыты после отбора проб.

16.5. Во время отбора проб следует соблюдать осторожность, чтобы предотвратить контаминацию как отбираемых веществ, так и другого сырья этими веществами, или путаницу. Все оборудование для отбора проб, контактирующее с сырьем и препаратами, должно быть чистым. Некоторые особенно опасные или сильнодействующие вещества могут потребовать специальных мер предосторожности.

16.6. Оборудование для отбора проб следует очищать и, при необходимости, стерилизовать до и после каждого использования и хранить отдельно от другого лабораторного оборудования.

16.7. На каждой упаковке с пробой должна быть этикетка, указывающая:

- (a) название отобранного для пробы сырья или препарата;
- (b) номер серии;
- (c) номер контейнера, из которого была отобрана проба;
- (d) подпись лица, которое произвело отбор пробы;
- (e) дата отбора пробы.

### ***Требования к испытаниям***

#### ***Исходное сырье и упаковочные материалы***

16.8. Перед разрешением исходного сырья или упаковочного материала для использования, руководитель отдела контроля качества должен гарантировать, что сырье и материалы были испытаны на соответствие спецификациям по идентичности, силе действия, чистоте и другим параметрам качества.

16.9. Испытание на подлинность должно проводиться для проб из каждой упаковки с исходным сырьем (см. также раздел 13.11).

16.10. Каждая серия маркированных упаковочных материалов после получения должна быть проверена.

16.11. Вместо проведения испытания производителем может быть принят сертификат анализа поставщика при условии, что производитель

установил достоверность анализа поставщика посредством периодической валидации результатов испытаний поставщика (см. разделы 9.8 и 9.9) и посредством проводимых у поставщика аудитов его возможностей. (Это не относится к разделу 16.9). Сертификаты должны быть представлены в оригинале (не фотокопии), в противном случае их подлинность должна быть подтверждена. Сертификаты должны содержать следующую информацию:

- (а) идентификация выдавшего его поставщика, подпись компетентного официального лица и статус его(ее) квалификации;
- (b) название и номер серии испытанного вещества или материала;
- с) заявление об использованных спецификациях и методах; и
- d) заявление о полученных результатах испытания и дата проведения испытания.

### *Контроль в процессе производства*

16.12. Протоколы контроля в процессе производства должны сохраняться и составлять часть протоколов серии (см. раздел 15.2).

### *Готовые продукты*

16.13. Для каждой серии лекарственного продукта перед реализацией должно быть проведено соответствующее лабораторное определение его удовлетворительного соответствия спецификации на готовый продукт.

16.14. Продукты, не соответствующие утвержденным спецификациям или любым другим относящимся к делу критериям качества, должны отбраковываться. При возможности может быть осуществлена переработка, однако переработанный препарат должен соответствовать всем спецификациям и другим критериям качества для его одобрения и реализации.

### *Обзор протокола производства\**

16.15. Должны быть рассмотрены протоколы производства, и любые отклонения или несоответствия серии спецификациям должны быть тщательно исследованы. Исследование, при необходимости, должно распространяться на другие серии того же продукта, а также на другие продукты, у которых могут предполагаться те же специфические недостатки или расхождения. Должен быть составлен письменный протокол исследования, содержащий заключение и последующие действия.

16.16. Контрольные (архивные) образцы каждой серии готового продукта должны сохраняться, по меньшей мере, один год после истече-

---

\* Другое название - обзор серии.

ния срока годности. Готовые продукты должны обычно находиться в своей окончательной упаковке и храниться в рекомендуемых условиях. При производстве в очень крупных упаковках можно хранить образцы меньших размеров в соответствующей таре. Образцы лекарственных веществ должны сохраняться, по меньшей мере, один год после истечения срока годности соответствующей готовой продукции. Другое исходное сырье (кроме растворителей, газов и воды) должно сохраняться, как минимум, два года, если это позволяет их стабильность. Контрольные образцы сырья, материалов и препаратов должны быть в достаточном количестве, которое позволяет осуществить, по меньшей мере, два полных повторных анализа.

### ***Изучение стабильности***

16.17. Отдел контроля качества должен оценивать качество и стабильность готовых фармацевтических продуктов и, при необходимости, исходного сырья и промежуточной продукции.

16.18. Отдел контроля качества должен устанавливать сроки годности и спецификации по хранению на основании испытаний стабильности в соответствии с условиями хранения.

16.19. Должна быть разработана и выполняться письменная программа для текущего определения стабильности, включающая такие элементы, как:

- (a) полное описание лекарства, подлежащего изучению;
- (b) все параметры испытания и методы, описывающие все испытания на количественное содержание (активность), чистоту и физические характеристики, а также документированное подтверждение того, что результаты этих испытаний служат признаком стабильности;
- (c) положение о включении достаточного количества серий;
- (d) схема испытаний каждого лекарства;
- (e) обеспечение специальных условий хранения;
- (f) обеспечение адекватного хранения образцов;
- (g) обобщение всех полученных данных, включая оценку и заключение по изучению.

16.20. Стабильность должна быть определена до выпуска на рынок и после любых существенных изменений процессов, оборудования, упаковочных материалов и т. д.

## **Уполномоченные лица - роль, функции и подготовка**

Этот документ не устанавливает дополнительные требования в области GMP. Он предлагается с намерением помочь производителям, желающим укрепить свои системы обеспечения качества. Обращение к стандартам ISO 9000 уместно главным образом для производителей, которые не в состоянии сразу внедрить все требования GMP. Причиной этого может быть недостаток ресурсов или ограниченное участие на контрактной основе в производстве и/или контроле лекарственных средств. Для таких производителей и/или контрольных лабораторий внедрение систем обеспечения качества в соответствии со стандартами ISO будет первым шагом в верном направлении. Производители, полностью выполняющие требования GMP, могут пожелать добровольно принять определенные элементы, заложенные в стандартах ISO 9000, например, руководства по качеству (Quality manuals). Ничто в этом документе не следует интерпретировать, как подтверждение того, что производителям лекарственных средств необходима внешняя сертификация на соответствие стандартам ISO.

В Руководстве по GMP ВОЗ дано определение Уполномоченного Лица (Authorized Person), как лица (среди руководящего персонала производственной организации), ответственного за выдачу разрешения на выпуск для продажи серий готовой продукции. В некоторых других руководствах по GMP и официальных документах для описания аналогичных функций используют термин Квалифицированное Лицо (Qualified Person). В частности, в соответствии с директивами Европейского Сообщества и другими документами Квалифицированное Лицо отвечает за обеспечение производства и проверку каждой серии готового лекарственного средства в соответствии с законами, которые действуют в странах-участницах, и в соответствии с требованиями регистрационного досье.

### ***Роль и положение Уполномоченного Лица в компании***

Уполномоченное Лицо, как контролер всех аспектов качества, отвечает за функции качества, которые включают следующие основные направления:

- осуществление (если необходимо, организация) системы качества;
- участие в разработке руководства по качеству компании;
- наблюдение за регулярным проведением внутренних аудитов или самоинспекций;
- надзор за отделом контроля качества;
- участие во внешнем аудите (аудите поставщиков);
- участие в программах валидации.

Несмотря на то, что Уполномоченное Лицо может не иметь прямой обязанности руководить этими видами деятельности (хотя он/она должны, насколько возможно, быть привлечены к этой деятельности), он или она должны быть в курсе любых изменений, которые могут влиять на соответствие техническим или нормативным требованиям, касающимся качества готовых продуктов. Когда какой-либо аспект в работе компании не согласуется с правилами GMP или с действующими законодательными документами, Уполномоченное Лицо обязано передать информацию об этом высшему руководству. Это обязательство должна быть отражена в должностной инструкции Уполномоченного Лица.

Наличие Уполномоченного Лица должно быть предварительным условием для получения лицензии (разрешения) на производство. Имя (имена) Уполномоченного Лица (Лиц) (также как имена лиц, ответственных за производство и контроль качества) должны быть указаны в лицензии. Держатель лицензии должен быть обязан немедленно информировать уполномоченный орган по контролю за лекарственными препаратами или, в зависимости от национальных (региональных) законодательств, другие ответственные уполномоченные органы, если происходит неожиданная замена Уполномоченного Лица. Такие положения обеспечивают значительную степень независимости Уполномоченного Лица от руководства компании при выполнении его/ее обязанностей в случае незаконного давления, оказываемого с целью отступить от профессионального долга и технических стандартов.

Как отмечено в Руководстве по GMP ВОЗ, в ряде стран, в зависимости от национального законодательства или административных мер, назначаются два Уполномоченных Лица: одно для отдела производства и другое - для отдела контроля качества. Более того, компания может иметь сложную структуру, функционировать в разных местах, или то и другое одновременно. Иногда может быть назначено отдельное Уполномоченное Лицо, отвечающее за производство препаратов для клинических испытаний. Поэтому может быть необходимым назначение нескольких Уполномоченных Лиц, одно из которых выполняло бы обязанности контролера всех аспектов качества, а другие отвечали бы за отдельные участки или направления работы. Лицо, уполномоченное давать разрешение на реализацию серии, насколько возможно, должно быть независимым от производственной деятельности, хотя ответственность за выдачу разрешения на реализацию серии несут совместно как Уполномоченное Лицо по производству, так и Уполномоченное лицо по контролю качества.

Уполномоченный орган по контролю за лекарственными препаратами должен утверждать Уполномоченное Лицо на основании его/ее профессионального послужного списка. Уполномоченные Лица несут ответственность не только перед их работодателями, но и перед компетентными уполномоченными органами, такими как уполномоченный орган по контролю за лекарственными препаратами. Они должны установить над-

лежащие рабочие отношения с инспекторами и, насколько возможно, обеспечивать их требуемой информацией во время проведения инспекций.

Следует признавать, что деятельность Уполномоченного Лица в достижении целей качества зависит от многих коллег по работе. Поэтому очень важно, чтобы он/она установили и поддерживали хорошие рабочие отношения с другими должностными лицами, особенно ответственными за производство и контроль качества.

### *Осуществление системы качества*

Уполномоченное Лицо несет персональную и профессиональную ответственность за обеспечение того, что каждая серия готовых продуктов была произведена в соответствии с регистрационным досье, правилами GMP и всеми соответствующими законодательными и административными положениями. Это не обязательно означает, что он/она должны непосредственно наблюдать за всеми производственными операциями и испытаниями по контролю качества. Уполномоченное Лицо должно быть уверено либо на основании непосредственных наблюдений, либо, чаще всего, на основании надлежащего функционирования системы качества, что производство и проведение испытаний отвечают всем необходимым требованиям. Поэтому для успешной работы Уполномоченного Лица рекомендуется, чтобы производитель организовал и выполнял всестороннюю систему качества, охватывающую все аспекты GMP.

Полезным справочным материалом, в дополнение к правилам и положениям GMP, могут быть международные стандарты серии ISO 9000 (9000-9004). Эти стандарты описывают требования к системам качества, которые могут быть использованы с целью обеспечения качества извне. Важным элементом стандартов ISO 9000 является так называемое Руководство по качеству, которое описывает политику в области качества и цели (обязательства в отношении качества) компании, организационную структуру, обязанности, ответственность и полномочия вместе с описанием документированных методик системы качества или ссылками на них.

Важный аспект всесторонней системы качества, не охваченный правилами GMP, касается деятельности по исследованиям и разработкам, а также переносу результатов исследовательских работ в серийное производство. В фармацевтической промышленности это включает разработку нового продукта, его пропись, разработку процессов производства и валидацию, изготовление лекарственных средств для клинических испытаний. Жизненно важным является соответствие качества серий при серийном производстве требованиям спецификаций, разработанных на основании изучения экспериментальных серий. Качество и безопасность фармацевтических продуктов зависит от применения со-



ответствующих методик, основанных на GMP, что позволяет получать продукцию, которая отвечает требованиям утвержденных спецификаций. Стандартные методики и утвержденные спецификации должны быть взаимосвязаны.

### ***Обычные обязанности Уполномоченного Лица***

Перед выдачей разрешения на реализацию серии Уполномоченное Лицо всегда должно гарантировать, что были выполнены следующие требования:

- Соответствие серии продукции требованиям регистрационного досье и лицензии на производство.

- Во время производства выполнялись принципы и правила надлежащей производственной практики, установленные в Руководстве по GMP ВОЗ.

- Основные производственные процессы и процессы проведения испытаний были валидированы.

- Были проведены все необходимые проверки и испытания, а также были учтены все условия производства и производственные протоколы.

- Перед реализацией любой продукции были доведены до сведения любые намеченные изменения или отклонения в производстве или контроле качества в соответствии с установленной надлежащим образом системой донесений. Такие изменения может быть необходимо доводить до сведения уполномоченного органа по контролю лекарственных препаратов для получения его санкции.

- Все дополнительные отборы проб, контроль, испытания и проверки были соответственно осуществлены или начаты, чтобы разрешить намеченные изменения и отклонения.

- Вся необходимая документация, касающаяся производства и контроля качества, была заполнена и подписана (одобрена) контролерами, которые обучены соответствующим дисциплинам.

- Опытный и обученный персонал провел соответствующие аудиты, самоинспекции и выборочные проверки.

- Руководителем отдела контроля качества было выдано разрешение.

- При проведении обзора были учтены все относящиеся к делу факторы, в том числе не связанные непосредственно с производством серии (например, подразделение выпускаемых произведенных серий из общей промежуточной продукции, а также факторы, связанные с непрерывным производственным процессом и т. д.).

При определенных обстоятельствах Уполномоченное Лицо может нести ответственность за выдачу разрешения на использование промежуточной продукции, произведенной по контракту.

Набор требований, установленных для претендентов на эти должности может отличаться в разных странах. Основные квалификационные требования к научному образованию и практическому опыту для руководящего персонала, в том числе Уполномоченных Лиц, изложены в общих чертах в Руководстве по GMP (раздел 10, «Персонал»).

Дополнительные требования могут включать знание принципов обеспечения качества и надлежащей производственной практики, принципов надлежащей лабораторной практики как в отношении отдела исследований и разработок, так и работы отдела контроля качества; подробные знания обязанностей и ответственности Уполномоченного/Квалифицированного Лица, международных стандартов ISO 9000-9004 и взаимоотношений с поставщиками, принципов и проблем создания фармацевтических препаратов, фармацевтической микробиологии, принципов и практики отбора проб и проведения испытаний исходного сырья, упаковочных материалов и готовых лекарственных средств. Более подробный перечень справочных материалов приведен в разделе нормативных документов и публикаций.

# Руководство

## по валидации производственных процессов

Введение

Словарь специальных терминов

Общие положения

1. Типы валидации процессов

2. Предварительные условия для валидации процессов

3. Подходы

4. Организация

5. Сфера программы валидации процесса

6. Протокол валидации и отчет

Ссылки

### Введение

Данное руководство не устанавливает дополнительных требований в области надлежащей производственной практики (GMP). Цель данного приложения объяснить и поддержать концепцию валидации, а также помочь в определении приоритетов и в выборе подходов при разработке программы валидации. Так как руководство по GMP ВОЗ применимо в основном к производству дозированных форм, данный текст также касается производства таких готовых средств. Однако основные принципы валидации процессов, описанные в общих чертах в данном руководстве, относятся по большей части и к производству активных ингредиентов. Несмотря на то, что основное внимание уделяется производственным процессам, многие рекомендации также действительны для вспомогательных операций, таких как очистка. Аналитическая валидация в данном руководстве не рассматривается\*. Дальнейшие рекомендации даны в руководстве «Валидация аналитических методик, используемых при анализе фармацевтической продукции».

Руководство по GMP для фармацевтических препаратов (раздел 5), требует проведения валидации критических процессов, а также изменений в производственном процессе, которые могут повлиять на качество

---

*\* Аналитическая валидация стремится продемонстрировать, что аналитические методы дают результаты, которые позволяют объективно оценить качество фармацевтического продукта в соответствии со спецификацией. Лицо, ответственное за лабораторию по контролю качества, должно гарантировать, что методы испытаний валидированы. Аналитические приборы, используемые для таких испытаний должны быть квалифицированы, а измерительные приборы, используемые для квалификации, должны быть калиброваны. Каждая новая методика испытания должна быть валидирована.*

продукции. Практический опыт показывает, что большинство производственных процессов содержат стадии, которые являются «критическими» и могут вызывать изменения в качестве готовой продукции. Поэтому благоразумный производитель должен подвергать валидации все производственные процессы и вспомогательные виды деятельности, включая операции по очистке. Термин «критический процесс» в данном контексте означает процесс, операцию или стадию, которые требуют особенно пристального внимания, например, стерилизация, когда влияние на качество продукции имеет решающее значение. Следует отметить, что все руководства по GMP не подчеркивают различие между критическими и некритическими процессами с точки зрения валидации.

### **Словарь специальных терминов**

Приведенные ниже определения применимы к терминам, используемым в данном руководстве. Они могут иметь отличающиеся значения в других контекстах.

#### ***Калибровка (calibration)***

Выполнение испытаний и повторных испытаний, чтобы гарантировать, что измерительное оборудование (например, для измерения температуры, веса, pH), используемое в производственном процессе или аналитической методике (в производстве или контроле качества) дают результаты измерений, являющиеся правильными в установленных пределах.

#### ***Сертификация (certification)***

Окончательный обзор и официальное одобрение валидации или повторной валидации, за которыми следует утверждение процесса для рутинного использования.

#### ***Провокационные испытания/наихудший случай (challenge tests/worst case)***

Условия или ряд условий, которые охватывают высшие и низшие производственные пределы и обстоятельства стандартных рабочих процедур, дающих наибольшую вероятность для срыва процесса или брака продукции по сравнению с оптимальными условиями.

#### ***Квалификация установки (installation qualification)***

Выполнение испытаний, гарантирующих, что установки (такие как машины, измерительные приборы, вспомогательные службы, производственные зоны), используемые в производственном процессе, отобраны соответствующим образом и правильно смонтированы, а также работают в соответствии с установленными спецификациями.

### *Производственный процесс\* (manufacturing process)*

Преобразование исходного сырья в готовую продукцию (лекарственные вещества или готовые лекарственные средства) посредством одной операции или последовательных операций, затрагивающих установки, персонал, документацию и окружающую среду.

### *Квалификация операций (operational qualification)*

Документированное подтверждение того, что система или подсистема дает ожидаемые результаты в заранее определенных операционных пределах.

### *Квалификация оборудования (qualification of equipment)*

Акт планирования, выполнения и протоколирования результатов испытаний оборудования для подтверждения, что оно будет работать в соответствии со своим назначением. Измерительные приборы и системы должны быть калиброваны.

### *Ревалидация (повторная валидация) (revalidation)*

Повторная валидация утвержденного процесса (или его части) для гарантирования полного соответствия установленным требованиям.

### *Валидация (validation)*

Сбор и оценка данных, начинаемые на стадии разработки и продолжаемые в период производства, которые гарантируют, что производственные процессы - включая оборудование, строения, персонал, сырье и материалы - способны постоянно и длительно достигать ожидаемых результатов. Валидация - это документальное свидетельство того, что система работает как и предполагалось. Существуют и другие определения, например, то которое дано в руководстве по GMP для фармацевтических препаратов.

### *Протокол валидации (или план) (validation protocol or plan)*

Документ, содержащий описание действий, которые необходимо выполнить в ходе валидации, и включающий критерии приемлемости, необходимые для утверждения производственного процесса - или его части к рутинному использованию.

### *Отчет валидации (validation report)*

Документ, в котором собраны протоколы и результаты, а также дана оценка завершенной программы валидации. Он может также содержать предложения по усовершенствованию процессов и/или оборудования.

---

\* В данном приложении «производственный процесс» используется как синоним «технологического процесса» («production process»).

Валидация - это неотъемлемая часть обеспечения качества, но использование этого термина в связи с производством часто вызывает затруднения. Как определено выше, валидация связана с систематическим изучением систем, технических средств и процессов с целью определения, выполняют ли они адекватно и/постоянно предназначенные для них функции, как это было утверждено. Прошедшая валидацию операция - это такая операция, которая была официально утверждена, потому что она продемонстрировала высокую степень гарантии того, что однородные серии продукции будут производиться так, чтобы соответствовать требуемым спецификациям.

В отличие от многих других требований GMP валидация сама по себе не совершенствует процессы. Она может только подтвердить (или не подтвердить), что процесс был разработан надлежащим образом и контролируем. В идеале, любая разработка на заключительных стадиях должна завершаться валидацией\*. Это включает, в частности, производство исследуемых препаратов и масштабирование процессов при их переносе от опытной установки до производственного оборудования. В этом случае GMP, как производственная практика, может быть связана только с повторной валидацией, например, когда процессы переносятся с этапа разработки в серийное производство, после внесения изменений (в исходное сырье, оборудование и т. д.) или когда выполняется периодическая повторная валидация.

Однако нельзя быть уверенным в том, что все процессы в фармацевтической промышленности во всем мире были надлежащим образом валидированы на этапе разработки. Следовательно, валидация обсуждается здесь в более широком контексте, как деятельность, начатая на этапе разработки и продолжающаяся до полномасштабного производства. Фактически именно в ходе разработки определяются критические процессы, стадии или операции.

Надлежащая практика валидации требует тесного сотрудничества всех отделов, занимающихся разработкой, производством, оборудованием, обеспечением качества и контролем. Это особенно важно, когда процессы переходят в серийное полномасштабное производство, которое следует за этапом разработки лекарства и работами на опытной установке. Для облегчения последующей валидации и ее оценки в ходе аудитов качества или регулярных инспекций рекомендуется, чтобы вся документация, отражающая такие переходы, содержалась вместе в виде отдельного досье («документ переноса технологического»).

---

*\* Можно отметить, что в ряде стран результаты валидации производственных процессов должны представляться в составе регистрационных материалов (в приложении к заявке на регистрацию препарата).*

Адекватная валидация может быть выгодна производителю по многим причинам:

- Она углубляет понимание процессов, уменьшает риск производственных осложнений и таким образом гарантирует гладкое течение производственных процессов.

- Уменьшает риск затрат вследствие появления дефектов.

- Уменьшает риск несоответствия административным положениям.

- Полностью валидированный процесс допускает менее подробный контроль в процессе производства и меньший объем испытаний готовой продукции.

## 1. Типы валидации процесса

Валидация может быть перспективной, сопутствующей, ретроспективной или повторной в зависимости от ее проведения относительно производства.

Перспективная валидация выполняется на этапе разработки посредством анализа рисков производственного процесса, который разбивается на отдельные стадии; затем они оцениваются на основании приобретенного опыта, чтобы определить, могут ли они привести к критическим ситуациям.

Где возможно определяются критические ситуации, оценивается их риск, исследуются возможные причины, оценивается их вероятность и степень, составляются планы испытаний и определяются приоритеты. Затем проводятся и оцениваются испытания, и делается всеохватывающая оценка. Если в итоге результаты оказались приемлемы, то процесс признается удовлетворительным. Неудовлетворительные процессы должны модифицироваться и улучшаться до тех пор, пока в процессе валидации они не будут признаны удовлетворительными. Этот тип валидации необходим для того, чтобы ограничить риск ошибок, происходящих в масштабе серийного производства, например, при приготовлении инъекционных препаратов.

Сопутствующая валидация выполняется в процессе обычного производства. Этот метод эффективен только тогда, когда на этапе разработки достигнуто должное понимание основ процесса. Первые три промышленных серии должны быть проконтролированы настолько всесторонне, насколько это возможно\*. Характер последующего контроля в процессе производства и спецификации испытаний готовой продукции основываются на оценке результатов такого контроля.

---

*\* Такой тщательный контроль первых трех промышленных серий иногда рассматривается как перспективная валидация.*

Сопутствующая валидация вместе с анализом тенденций, включая испытания на стабильность, должна выполняться в соответствующем объеме на всем протяжении жизненного цикла продукции.

Ретроспективная валидация связана с исследованием накопленного опыта производства, основываясь на предположении, что состав, процедуры и оборудование остались неизменными; этот опыт и результаты контроля в процессе производства, а также испытаний готовой продукции затем оцениваются. Зарегистрированные трудности и неудачи при производстве анализируются, чтобы определить пределы параметров процесса. Для определения допустимых пределов параметров процесса может выполняться анализ тенденций.

Очевидно, что ретроспективная валидация сама по себе не является мерой обеспечения качества, и никогда не должна применяться к новым процессам или препаратам. Она может приниматься во внимание только при определенных обстоятельствах, например, когда требование проводить валидацию впервые вводится на предприятии. Кроме того, ретроспективная валидация может быть полезна в установлении приоритетов для программы валидации. Если результаты ретроспективной валидации положительны, то это означает, что процесс не требует пристального внимания и может подвергаться валидации в соответствии с обычным графиком. Для таблеток, которые прессуются в индивидуальных чувствительных к давлению ячейках и на квалифицированном оборудовании, ретроспективная валидация является наиболее всеобъемлющим испытанием всего производственного процесса этой лекарственной формы. С другой стороны, ретроспективная валидация не должна применяться при производстве стерильных препаратов.

Ревалидация необходима для гарантии того, что изменения в процессе и/или в окружающей среде, намеренные или случайные, не повлияли отрицательно на характеристики процесса и качество продукции.

Ревалидация может быть подразделена на две большие категории:

- Ревалидация после любых изменений, которые могут повлиять на качество продукции.
- Периодическая ревалидация, выполняемая через установленные интервалы времени по графику.

Ревалидация после изменений. Ревалидация должна выполняться при внесении любых изменений, влияющих на производственную и/или стандартную процедуру, которые имеют отношение к установленным эксплуатационным характеристикам препарата. Такие изменения могут включать изменения исходного сырья, упаковочных материалов, производственных процессов, оборудования, контроля в процессе производства, производственных зон или вспомогательных систем (вода, пар и т.д.). Каждое такое изменение должно быть рассмотрено квалифицированной группой по валидации, которая должна решить, является ли это измене-



ние настолько существенным, что требует повторной валидации, и если да, то в каком объеме.

Повторная валидация после изменений может основываться на выполнении тех же испытаний и операций, которые использовались во время первичной валидации, включая испытания отдельных этапов процессов и задействованного при этом оборудования. К некоторым типичным изменениям, которые требуют повторной валидации, относятся следующие:

- Изменения, касающиеся исходного сырья. Изменения физических свойств, таких как плотность, вязкость, гранулометрический состав, тип кристаллов и их модификации, активных ингредиентов или вспомогательных веществ могут воздействовать на механические свойства сырья; как следствие, они могут отрицательно повлиять на процесс или продукцию.

- Изменения в упаковочных материалах, например, замена пластмассы стеклом, могут потребовать изменений в процедуре упаковки и, таким образом, повлиять на стабильность препарата.

- Изменения в процессе, например, изменения времени смешивания, температуры сушки или режима охлаждения могут повлиять на последующие этапы процесса и качество препарата.

- Изменения в оборудовании, включая измерительные приборы, могут воздействовать как на процесс, так и на продукцию; ремонт и работы по техническому обслуживанию, такие как замена основных частей оборудования, могут повлиять на процесс.

- Изменения в производственной зоне и вспомогательных системах, например, переустройство производственных зон и/или вспомогательных систем, могут привести к изменениям в процессе. Ремонт и техническое обслуживание вспомогательных систем, таких как вентиляция, могут изменить условия окружающей среды и, как следствие, может потребоваться ревалидация/реквалификация; это касается в основном производства стерильной продукции.

- Случайные изменения и отклонения могут быть выявлены во время самоинспекции или аудита, или в процессе постоянно продолжающегося анализа тенденции параметров процесса.

Периодическая ревалидация. Хорошо известно, что изменения процесса могут происходить понемногу и постепенно, даже если опытные операторы работают согласно утвержденной методике. Точно также, причиной постепенных изменений может стать износ оборудования. Следовательно, рекомендуется ревалидация через установленные промежутки времени в соответствии с графиком, даже если изменения не вносились преднамеренно.

Решение о введении периодической ревалидации должно основываться главным образом на обзоре предыдущих данных, т.е. данных, полученных во время контрольных испытаний в процессе производства и

испытаний готовой продукции после последней валидации, целью которой было подтвердить, что процесс является контролируемым. Во время обзора таких данных должна оцениваться любая тенденция в полученных данных.

В некоторых процессах, таких как стерилизация, требуются дополнительные испытания процесса, чтобы пополнить эти данные. Объем требуемых испытаний будет выяснен после первоначальной валидации.

Необходимо дополнительно проверить следующие моменты во время плановой ревалидации:

- Произошли ли какие-либо изменения в регламенте и методах производства, серии и т.д.? Если да, то оценивалось ли их влияние на препарат?

- Была ли выполнена калибровка в соответствии с утвержденной программой и согласно графику?

- Было ли проведено профилактическое техническое обслуживание в соответствии с программой и согласно графику?

- Были ли должным образом обновлены стандартные рабочие методики?

- Обеспечивалось ли выполнение стандартных рабочих методик?

- Осуществлялись ли программы по очистке и гигиене?

- Были ли внесены какие-либо изменения в методы аналитического контроля?

## **2. Предварительные условия для валидации процесса**

Перед тем, как может быть начата валидация процесса, производственное оборудование, контрольные приборы, а также состав (пропись) должны быть квалифицированы. Состав лекарственного средства должен быть подробно изучен и квалифицирован на этапе разработки, т.е. перед подачей заявления на регистрацию. Это включает предварительные исследования, изучение совместимости активных ингредиентов и вспомогательных веществ, а также готового лекарственного средства и упаковочного материала, изучение стабильности и т.д.

Должны быть валидированы и другие аспекты производства, включая критические элементы обслуживания (вода, воздух, азот, электроэнергия и т.д.) и вспомогательные операции, такие как очистка оборудования и санитарная обработка помещений). Предварительными условиями для успешной валидации являются надлежащее обучение и мотивировка персонала.

## **3. Подходы**

Существуют два основных подхода к самой валидации процесса (в отличие от квалификации оборудования, используемого в производстве,

калибровки контрольных и измерительных приборов, оценки факторов окружающей среды и т. д.), а именно: экспериментальный подход и подход, основанный на анализе полученных ранее данных.

Экспериментальный подход, который применим как к перспективной, так и к сопутствующей валидации, может включать:

- Проведение обширных испытаний продукции.
- Испытания, моделирующие процесс.
- Провокационные испытания/наихудший случай.
- Контроль параметров процесса (главным образом, физических).

Один из самых практичных видов валидации процесса, в основном для нестерильной продукции - это испытание готовой продукции в большем объеме, чем это требуется при обычном контроле качества. Это испытание может включать отбор проб в гораздо большем количестве, чем это требуется для обычного контроля качества и проведения испытания по обычным спецификациям, часто для определения только некоторых параметров. Так, например, несколько сотен таблеток из одной серии могут быть взвешены, чтобы определить однородность дозирования. Результаты потом статистически обрабатываются, чтобы подтвердить «нормальность» распределения и определить стандартное отклонение от средней массы. Также оцениваются доверительные пределы для индивидуальных результатов и для однородности всей серии.

Если доверительные пределы отклонений находятся внутри официально допустимых, имеется твердая уверенность в том, что любая случайная выборка будет отвечать официальным спецификациям.

Подобным образом, отбор большего количества проб и более обширные испытания могут выполняться по отношению к любым показателям качества. Дополнительно и промежуточные стадии могут быть валидированы таким же образом; например, множество образцов может быть проанализировано по отдельности, чтобы утвердить стадии смешивания или гранулирования при производстве таблеток с низкой дозировкой лекарственного вещества, используя испытание на однородность дозирования. Продукцию (промежуточную или готовую) можно время от времени испытывать по необычным характеристикам. Так, невидимые частицы в парентеральных препаратах могут быть определены с помощью электронных приборов, или таблетки/капсулы могут быть испытаны на профиль растворимости, хотя такие испытания не проводятся для каждой серии.

Испытания, моделирующие процесс, используются главным образом для валидации розлива в асептических условиях парентеральных препаратов, которые не могут быть простерилизованы в первичной упаковке. Это испытание связано с наполнением ампул культуральными средами при обычных условиях с последующей инкубацией и контролем роста микроорганизмов. В прошлом считался приемлемым уровень контамина-

нации менее 0,3%, однако в настоящее время этот уровень не должен превышать 0,1%.

Провокационные эксперименты проводятся, чтобы определить надежность процесса, т.е. его способность к гладкому течению, когда параметры приближаются к приемлемым пределам. Использование исходного сырья в широких пределах параметров его качества в экспериментальных сериях дает возможность оценить, до каких пределов процесс все еще обеспечивает производство готовой продукции, отвечающей требованиям спецификаций.

Физические параметры процесса контролируются в обычных производственных циклах, чтобы получить дополнительную информацию о процессе и его надежности. Дополнительные температурные датчики устанавливаются в автоклав или сухожаровой стерилизатор (в дополнение к обычно используемым датчикам), что позволяет глубже изучить распределение тепла для различных загрузок. Измерение динамики проникновения тепла рекомендуются для инъекционных препаратов с повышенной вязкостью или с объемом более 5 мл. Таблеточный процесс, оборудованный датчиками давления, будет полезен для сбора статистических данных об наполнении матрицы и, следовательно, об однородности массы таблеток.

При подходе, основанном на анализе полученных ранее данных в рамках ретроспективной валидации, не выполняются эксперименты, а вместо этого собираются и анализируются все имеющиеся в наличии полученные ранее данные, касающиеся многих серий препарата. Если производство продолжается гладко в течение всего периода перед валидацией, то собираются и статистически обрабатываются данные контроля в процессе производства и результаты испытаний готовой продукции. Результаты, включая данные изучения возможностей процесса, анализ тенденций и т.д., покажут, находится ли процесс в состоянии контроля или нет.

Для ретроспективной валидации могут быть использованы графики контроля качества. Для этих целей рассматриваются вместе данные 10-25 или более серий, предпочтительно произведенных за период не более 12 месяцев. (Серии, отбракованные в процессе обычного контроля качества, не включаясь в такой обзор, так как они принадлежат к другой «категории», а исследование причин неудачи проводится отдельно). Выбираются критические параметры качества готовой продукции, например, значение количественного содержания или активность, однородность дозирования, время распадаемости или степень растворения. Аналитические результаты такого параметра для серий, находящихся на рассмотрении, выбираются из предыдущей документации по анализу серий и объединяются, при этом результаты каждой серии рассматриваются как подгруппы. Итоговое среднее значение («среднее значение процесса») и контрольные пределы рассчитываются и составляется график или таблица в соответствии с инструкциями, которые даны в многочисленных публикациях, касающихся контрольных графиков.

Тщательный обзор графиков дает возможность оценить надежность технологического процесса. Процесс считается надежным, если данные графика или таблицы вписываются в контрольные пределы, а вариабельность отдельных результатов постоянна или имеет тенденцию к уменьшению. В противном случае, необходимо исследование и, возможно, усовершенствование\*.

Дополнительно также анализируется информация по проблемам, касающимся продукции. Надежность процесса подтверждается, если длительное время не было отклонений, жалоб, возвратов, непредвиденных побочных реакций и т.д. Можно считать, что процесс прошел ретроспективную валидацию, если результаты статистического анализа положительные и задокументировано отсутствие серьезных проблем. Однако следует подчеркнуть, что такой подход непригоден для производства стерильных препаратов.

Таблица 6

**Пример приоритетов для программы валидации процесса**

Тип процесса	Требования валидации
Новый	Каждый новый процесс должен быть валидирован перед утверждением для обычного (серийного) производства.
Существующие:	
Процессы для производства стерильной продукции	Все процессы, влияющие на стерильность и производственную окружающую среду должны быть валидированы; самой важной является стадия стерилизации.
Нестерильное производство	Таблетки и капсулы, содержащие малые дозы сильнодействующих веществ: валидация смешивания и грануляции относительно однородности дозирования.
	Другие таблетки и капсулы: валидация прессования таблетки и наполнения капсулы относительно однородности дозирования по массе.

\* Следует отметить, что в то же время контрольные графики, в случае их составления, могут стать мощным средством для перспективного управления качеством. При постоянном применении такого подхода в течение определенного промежутка времени процесс может быть значительно улучшен. На такие графики наносятся данные по новым сериям, после чего делаются попытки найти причины каждого выхода за контрольные пределы, и устранить их.

#### **4. Организация**

Существуют несколько возможных методов организации валидации, один из них - организация группы по валидации. С этой целью руководство назначает лицо, ответственное за валидацию, которое затем формирует группу (бригаду, комиссию). Группа возглавляется ее руководителем и в нее входят представители всех отделов: разработки, производства, технического, обеспечения качества и контроля. Состав группы должен время от времени меняться, чтобы дать возможность другим работникам генерировать новые идеи и приобрести опыт. Затем группа по валидации составляет программу, которая определяет область их работы, ее приоритеты, график, необходимые ресурсы и т.д. Программа направляется на рассмотрение и одобрение в отделы и службы, которых она касается. За окончательную проверку и утверждение несет ответственность должностное лицо, руководящее валидацией.

#### **5. Сфера программы валидации процесса**

Предложенные приоритеты для программы по валидации перечислены в таблице 1. Для новых процессов рекомендуется, чтобы первые несколько полномасштабных промышленных серий (например, три серии) не снимались с карантина после одобрения отделом контроля качества, пока валидация не будет завершена, результаты не будут представлены и проверены, а процесс не будет утвержден (сертифицирован).

#### **6. Протокол валидации и отчет**

Ниже представлена предлагаемая схема протокола валидации и последующего отчета, касающаяся отдельных процессов:

- Раздел 1. Цель (валидации) и предварительные условия
- Раздел 2. Представление всего процесса и его этапов (стадий), схема последовательности процесса, критические стадии/риски
- Раздел 3. Протокол валидации, утверждение
- Раздел 4. Квалификация установки, чертежи
- Раздел 5. Квалификационный протокол/отчет
  - 5.1. Этап 1
    - 5.1.1. Цель
    - 5.1.2. Способы/методики, перечень методов производства, стандартных рабочих методик и письменных методик, в зависимости от того, что необходимо
    - 5.1.3. Методики отбора проб и проведения испытаний, критерии приемлемости

(детальное описание или ссылки на установленные методики, описанные в фармакопеях)

5.1.4. Отчет

5.1.4.1. Калибровка оборудования для проведения испытаний в процессе производства

5.1.4.2. Данные испытаний (необработанные данные)

5.1.4.3. Результаты (сводка)

5.1.5. Утвержденная или прошедшая повторную квалификацию процедура

5.2. Этап 2 (аналогично этапу 1)

5.n Этап n

Раздел 6. Характеристики продукции, данные испытаний серий, прошедших валидацию

Раздел 7. Оценка, включая сравнение с критериями приемлемости, и рекомендации (включая частоту проведения ревалидации/реквалификации)

Раздел 8. Сертификация (утверждение)

Раздел 9. Если возможно, сокращенная версия отчета о валидации для внешнего использования, например, для представления в административные уполномоченные органы.

Протокол валидации и отчет могут также включать копии отчета о стабильности препарата или их сводку, копии документации по валидации очистки и аналитических методов.

# **Валидация аналитических методик, используемых при исследовании фармацевтической продукции**

## **1. Что такое аналитическая валидация?**

Аналитический контроль фармацевтических продуктов или определенных ингредиентов в препарате необходим, чтобы гарантировать их безопасность и эффективность на протяжении всего срока годности, включая хранение, распределение и использование. В идеале, такой контроль должен проводиться в соответствии со спецификациями, разработанными и валидированными во время разработки препарата. Это гарантирует, что спецификации качества применимы как к фармацевтической продукции, использованной для установления биологических характеристик действующих веществ, так и для дозированных лекарственных форм, предназначенных для продажи. После завершения биомедицинской экспертизы продукта качество всех последующих серий будет оцениваться только на основании этих спецификаций.

Основная цель аналитической валидации - гарантировать, что выбранная аналитическая методика будет давать воспроизводимые и достоверные результаты, соответствующие поставленной цели. Необходимо надлежащим образом определить как условия применения методики, так и цель, для которой она предназначена. Эти принципы применимы ко всем методикам, описанным в фармакопее и нефармакопейным методикам, которые используются на фирмах-производителях.

Настоящие указания применимы к методикам, используемым для контроля химических и физико-химических свойств, однако многие из них в равной мере применимы для микробиологических и биологических методик.

## **2. Представление данных по аналитическим методикам для регистрации препарата или для монографий фармакопее**

Любые данные по аналитическим методикам, представляемые для обоснования спецификации, предлагаемой для отдельного ингредиента (лекарственного или вспомогательного вещества) или лекарственной формы, должны предусматривать три основных раздела:

1. *Обоснование выбора предлагаемой методики испытания в сравнении с другими возможными подходами.* Если предлагается необычная методика, необходимо привести научное обоснование ее применения. Если методика предлагается взамен уже существующей методики, должны быть представлены сравнительные данные.

2. *Описание методики, настолько детальное, насколько это необходи-*



мо, чтобы должным образом обученный персонал мог ее надежно воспроизвести. Требуемые реактивы должны быть описаны (подробно или в виде ссылок на уже опубликованные тексты), и должна быть приведена подробная информация о доступности всех требуемых стандартных образцов. Когда методика основывается на применении хорошо известных принципов аналитической химии, может быть необязательно приводить формулы для расчета результатов. Однако, когда метод является сложным, необходимо, чтобы была приведена полная формула для вычисления результатов, для которой были бы определены все входящие в нее обозначения.

**3. Данные валидации.** Каждая аналитическая характеристика, которая применима к определенной методике (см. раздел 4), должна быть обсуждена и подкреплена экспериментальными данными. Если данные, представляемые в целях регистрации, получены с использованием установленных фармакопейных методов, необходимость представления подтверждающих данных валидации может быть значительно меньшей, при условии, что эти фармакопейные методики ранее уже были соответствующим образом провалидированы. Однако может понадобиться подтверждение, что фармакопейная методика применима к испытываемому материалу, особенно в случае лекарственных форм.

### **3. Характеристики аналитических методик**

Ниже перечислены характеристики, которые должны быть установлены для аналитических методик, а также даны их определения (в целях данного приложения); кроме того, указано, каким образом они могут быть установлены.

Не все характеристики применимы к любой методике испытаний или к любому анализируемому материалу. Многое зависит от цели применения методики. Этот аспект валидации рассматривается в разделе 4.

**Правильность (accuracy).** Правильность методики - это близость получаемых с использованием данной методики результатов к истинному значению. Правильность методики может быть определена посредством выполнения анализа образцов материала, приготовленных с количественной точностью. При возможности, такие образцы должны содержать все компоненты материала, включая анализируемые. Также должны быть приготовлены образцы, содержащие анализируемое вещество в количестве примерно на 10% выше и ниже ожидаемого содержания. Правильность может быть также определена путем сравнения результатов с таковыми, полученными при использовании альтернативной методики, которая была провалидирована ранее.

**Точность (precision).** Точность методики - это степень согласованности между отдельными результатами испытаний. Она измеряется отклонением отдельных результатов от среднего значения и обычно выражается как стандартное отклонение или как коэффициент вариации (относительное стандартное отклонение), при условии использования пол-

ной методики для повторного анализа отдельных идентичных образцов, отобранных из одной и той же однородной серии материала.

*Сходимость (repeatability)* (внутрилабораторная вариация). Это точность методики при ее выполнении одним и тем же аналитиком при одних и тех же условиях (те же реактивы, оборудование, задание каких-либо параметров и лаборатория) и в течение короткого промежутка времени. Сходимость методики оценивается проведением полных отдельных определений на отдельных идентичных образцах, отобранных из одной и той же однородной серии материала, и таким образом обеспечивает измерение точности методики в нормальных рабочих условиях.

*Воспроизводимость (reproducibility)*. Это точность методики, когда она проводится в различных условиях - обычно в разных лабораториях - на отдельных предположительно идентичных образцах, отобранных из одной и той же однородной серии материала. Сравнение результатов, полученных разными аналитиками, при использовании разного оборудования или при проведении анализа в разное время, также может предоставить ценную информацию.

*Надежность (robustness или ruggedness)*. Надежность - это способность методики давать результаты анализа с приемлемой правильностью и точностью при изменении условий. Она является мерой степени влияния изменений условий работы или окружающей среды (которые тем не менее совместимы со спецификациями, описывающими методику) на получаемые результаты анализа отдельных предположительно идентичных образцов из одной и той же однородной серии материала.

*Линейность и диапазон (linearity и range)*. Линейность аналитической методики - это ее способность давать результаты, которые прямо пропорциональны концентрации анализируемого вещества в образцах. Диапазон методики выражается как высшая и низшая концентрации, в пределах которых продемонстрировано, что анализируемое вещество определяется с приемлемой точностью, правильностью и линейностью. Эти характеристики определяются посредством применения данной методики для выполнения анализа серии образцов, имеющих концентрации анализируемого вещества, перекрывающие требуемый диапазон. Когда соотношение между результатом и концентрацией нелинейно, стандартизация может быть обеспечена с помощью калибровочной кривой.

*Избирательность (selectivity)*. Избирательность или специфичность методики - это ее способность измерять анализируемое вещество так, чтобы быть свободной от влияния других компонентов анализируемого образца (например, примесей, являющихся технологическими примесями или продуктами разложения, или других ингредиентов, отличных от анализируемого вещества, независимо от того фармакологически активны они или инертны). Избирательность (или ее отсутствие) может быть выражена как отклонение результатов, полученных при применении методики для определения анализируемого вещества в присутствии ожида-

емого количества других компонентов, по сравнению с результатами, полученными для этого же анализируемого вещества без добавления других веществ. Когда другие компоненты известны и доступны, избирательность может быть определена путем сравнения результатов испытания определяемого вещества в образце с добавлением и без добавления потенциально мешающих веществ. Когда такие компоненты неидентифицированы или недоступны, измерение избирательности часто может быть выполнено путем определения извлечения стандартной добавки чистого определяемого вещества в образце, содержащем постоянный уровень других компонентов.

*Чувствительность (sensitivity).* Чувствительность - это способность методики испытания регистрировать небольшие изменения концентрации. Чувствительность - есть наклон калибровочной кривой. Следует избегать использования этого термина в более широком смысле, вместо терминов «предел обнаружения» и/или «предел количественного определения».

*Предел обнаружения (limit of detection).* Предел обнаружения - это наименьшее содержание, при котором анализируемое вещество может быть обнаружено, но не обязательно определено количественно, используя данную методику при требуемых экспериментальных условиях. Такой предел обычно выражается в значениях концентрации анализируемого вещества (например, в мкг/л) в образце. Если окончательное измерение основывается на показаниях приборов, может быть необходимо принять в расчет фоновый ответ (соотношение «сигнал-шум» для наблюдаемых откликов).

*Предел количественного определения (limit of quantitation).* Предел количественного определения - это наименьшая концентрация анализируемого вещества в образце, которая может быть определена с подходящей правильностью и точностью при применении требуемой методики. Он измеряется путем анализа образцов, содержащих уменьшающиеся количества анализируемого вещества и определением наименьшего уровня содержания, при котором может быть достигнута приемлемая степень правильности и точности. Если окончательная оценка основывается на показаниях приборов, может быть необходимо оценить и принять в расчет величину фонового ответа (соотношение «сигнал-шум»). Во многих случаях предел количественного определения приблизительно в два раза выше предела обнаружения.

#### **4. Какие аналитические характеристики применимы в отдельных случаях?**

Не все характеристики, описанные в разделе 3, необходимо применять во всех случаях; в каждом конкретном случае должны быть выбраны подходящие характеристики. Однако в качестве руководства могут помочь следующие общие правила.

Методы, используемые для контроля фармацевтической продукции, могут быть, в общем, классифицированы следующим образом:

- Класс А: Испытания, предназначенные для установления подлинности как лекарственных субстанций, так и отдельного ингредиента в готовом лекарственном средстве.

- Класс В: Методы, предназначенные для обнаружения и количественного определения примесей как в лекарственной субстанции, так и в готовом лекарственном средстве.

- Класс С: Методы, используемые для количественного определения концентрации лекарственной субстанции или основного ингредиента в готовом лекарственном средстве.

- Класс D: Методы, используемые для оценки характеристик готовых лекарственных средств, таких как профили растворимости и однородность дозирования.

Таблица 7

**Характеристики, которые должны учитываться  
для различных типов аналитических методик**

	Класс А	Класс В		Класс С	Класс D
		Количественные испытания	Испытания на пределы		
Правильность		X		X	X*
Точность		X		X	X
Надежность	X	X	X	X	X
Линейность и диапазон		X		X	X
Избирательность	X	X	X		
Предел обнаружения	X		X	X	X
Предел количественного определения		X			

\* допустима некоторая степень отклонения

В таблице 1 предложены указания по применению характеристик в зависимости от того, к какому из указанных выше классов относится методика. Несмотря на эти общие правила, должно быть понятно, что могут быть случаи, когда характеристики, отмеченные как не требуемые, могут быть необходимы, и наоборот. Кроме того, на выбор характеристики и глубину их изучения оказывает влияние цель, для которой заявляется методика. Например, хотя классы В, С и D в соответствии с таблицей 1 относятся к требующим определения точности, строгость соблюдения этого требования может быть разной. Для количественного определения примесей может быть не нужна такая точность, как для количественного определения нерасфасованной лекарственной субстанции. Другими словами, степень отклонения может быть приемлемой при определении правильности для методики однородности дозирования (класс D), но быть при этом неприемлемой для количественной оценки концентрации ингредиента в готовом лекарственном средстве (класс С). Аналогично, для испытания на подлинность нового лекарственного средства, для которого не имеется предшествующих данных, может оказаться необходимым представлять значительно более широкие данные по сравнению с испытаниями, предназначенными подтверждать подлинность для известных и давно созданных лекарственных веществ, описанных в фармакопее.

Различные подходы могут требоваться для фармакопеи по сравнению с целями регистрации. Например, надежность - это критическая характеристика для методологии фармакопеи, однако она может быть менее важна для спецификации производителя.

# Часть III.

## Вспомогательные и дополнительные руководства

### Стерильные фармацевтические препараты \*

#### *Пояснение*

Настоящее руководство не заменяет ни одного из разделов части I и части II, а только выделяет специфические моменты производства стерильных препаратов для сведения к минимуму риска микробиологической контаминации, контаминации частицами и пирогенами.

#### *Общие требования*

17.1. Стерильные препараты необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые персонала и/или предметов должен осуществляться через воздушные шлюзы. Чистые зоны должны обслуживаться таким образом, чтобы соответствовать стандарту чистоты, и снабжаться воздухом, который прошел через фильтры соответствующей эффективности.

17.2. Различные операции по подготовке компонентов (таких как упаковочные и укупорочные материалы), приготовлению продукции, розливу (фасовке) и стерилизации должны осуществляться в отдельных зонах внутри чистой зоны.

17.3. Чистые зоны для производства стерильных продуктов классифицируются в соответствии с требуемыми характеристиками воздуха на классы А, В, С и D (см. табл. 8).

Для того, чтобы получить воздух с требуемыми характеристиками, необходимо использовать методы, установленные национальными уполномоченными органами. Следует заметить, что:

Системы ламинарного воздушного потока должны обеспечивать равномерную скорость воздуха около 0,30 м/с для вертикального потока и около 0,45 м/с для горизонтального потока; однако точные скорости воздуха будут зависеть от типа оборудования.

Для достижения классов чистоты воздуха В, С и D кратность обмена воздуха должна, как правило, быть более 20 раз в час в комнате с надлежащей системой воздушного потока и соответствующими фильтрами НЕРА (высокоэффективные специальные воздушные фильтры).

Низкие значения для контаминантов являются достоверными только при условии отбора большого числа проб воздуха.

Значения максимально допустимого числа частиц примерно совпадают с нормами Федерального стандарта США 209 Е (1992) следующим образом: класс 100 (классы А и В), класс 10000 (класс С) и класс 100000 (класс D).

---

\*В настоящее время пересматривается.

**Система классификации воздуха при производстве  
стерильной продукции**

Класс	Максимально допустимое число частиц в 1 м <sup>3</sup>		Максимальное число жизне- способных микроорганиз- мов, допуска- емое в 1м <sup>3</sup>
	0,5-5 мкм	> 5 мкм	
А (рабочее место с ламинарным потоком воздуха)	3500	нет	менее 1
В	3500	нет	5
С	350000	2000	100
Д	3500000	20000	500

Не всегда возможно продемонстрировать соответствие стандартам по содержанию частиц в месте наполнения при ведении технологического процесса вследствие образования частиц или капелек из самой продукции.

17.4. Каждая производственная операция требует соответствующего уровня чистоты воздуха, чтобы свести к минимуму риск контаминации обрабатываемой продукции или материалов частицами или микроорганизмами. В разделе 17.5. приведены минимальные требования, предъявляемые к качеству воздуха при ведении различных технологических процессов. Содержание частиц и микроорганизмов, приведенное в таблице 1, должно поддерживаться в зоне, непосредственно прилегающей к продукции, когда продукция подвергается воздействию окружающей среды. Эти нормы должны соблюдаться во всей окружающей среде при отсутствии персонала в производственной зоне и сразу после кратковременной уборки, которую необходимо производить в случае ухудшения качества воздуха. Использование технологии абсолютной изоляции и автоматизированных систем, сводящих к минимуму вмешательство человека в производственные зоны, может дать значительные преимущества в обеспечении стерильности произведенных препаратов. При использовании таких технических средств рекомендации настоящего дополнительного руководства, особенно относящиеся к качеству воздуха и его контролю, должны соблюдаться при соответствующей интерпретации терминов «рабочее место» и «окружающая среда».

### *Производство стерильных препаратов*

17.5. Производственные операции в данном руководстве подразделяются на три категории: во-первых, производство, при котором продукция окончательно стерилизуется в укупоренной (*герметизированной*) первичной упаковке; во-вторых, производство, при котором препараты стерилизуются фильтрацией; в-третьих, производство, при котором препараты не могут быть простерилизованы ни фильтрацией, ни в окончательной упаковке, и, следовательно, должны производиться из стерильного исходного сырья в асептических условиях. Классы чистоты зон, установленные в разделах 17.5.1-17.5.3, должны выбираться производителем на основании циклов валидации (например, розлива стерильных сред).

#### *Продукты, стерилизуемые в первичной упаковке*

17.5.1. Растворы следует, как правило, готовить в окружающей среде класса С, чтобы обеспечить низкий уровень контаминации частицами и микроорганизмами, подходящий для немедленной фильтрации и стерилизации. Может быть разрешено приготовление растворов в окружающей среде класса D, если предприняты дополнительные меры, сводящие к минимуму контаминацию, такие как использование закрытых емкостей. Лекарственные средства для парентерального введения необходимо фасовать на рабочем месте с ламинарным потоком воздуха (класс А) в окружающей среде класса С. Приготовление других стерильных продуктов, например, мазей, кремов, суспензий и эмульсий и их фасовку следует, как правило, осуществлять перед окончательной стерилизацией в окружающей среде класса С.

#### *Продукты, подвергаемые стерилизующей фильтрации*

17.5.2. Обработку исходного сырья и приготовление растворов следует осуществлять в окружающей среде класса С. Эти работы допускается проводить в окружающей среде класса D, если предприняты дополнительные меры, сводящие к минимуму контаминацию, такие как использование закрытых емкостей перед фильтрацией. После стерилизующей фильтрации продукцию требуется обрабатывать и фасовать в первичную упаковку в асептических условиях в зоне класса А или В с окружающей средой класса В или С соответственно.

#### *Другие стерильные продукты, приготовляемые из стерильного исходного сырья в асептических условиях*

17.5.3. Подготовку исходного стерильного сырья и всю последующую обработку следует осуществлять в зоне класса А или В с окружающей средой класса В или С соответственно.



## *Персонал*

17.6. В чистых зонах должно присутствовать только минимальное число требующегося персонала; это особенно важно при ведении технологического процесса в асептических условиях. Инспектирование и контроль, насколько это возможно, следует осуществлять извне зон.

17.7. Весь персонал (включая сотрудников, занимающихся уборкой и техническим обслуживанием), работающий в таких зонах, должен регулярно проходить обучение по дисциплинам, связанным с надлежащим производством стерильной продукции, включая вопросы гигиены и основы микробиологии. Если необходимо, чтобы посторонние сотрудники, не прошедшие такого обучения (например, работающие по контракту строители или наладчики оборудования), находились в чистом помещении, то они должны быть тщательно проинструктированы и за ними должен быть установлен строгий надзор.

17.8. Персонал, участвующий в обработке сырья из тканей животных или работающий с культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем технологическом процессе, не должен входить в зоны по производству стерильной продукции, если он не следует строгим и ясно установленным методикам по входу.

17.9. Необходимы высокие требования к личной гигиене и чистоте; работники, занятые в производстве стерильных препаратов, должны быть проинструктированы о том, что они обязаны докладывать о любых обстоятельствах, которые могут быть причиной распространения аномального количества или типов загрязнений; при возникновении таких обстоятельств желательны периодические проверки здоровья. Действия, предпринимаемые в отношении персонала, который может стать источником микробиологической контаминации, должны определяться назначенным компетентным лицом.

17.10. Повседневную одежду запрещается вносить в чистые зоны; персонал, входящий в комнаты для переодевания, должен всегда быть одет в стандартную заводскую защитную одежду. Переодевание и мытье следует осуществлять в соответствии с письменной методикой.

17.11. Одежда и ее качество должны соответствовать процессу и рабочему месту; ее следует носить таким образом, чтобы защитить продукцию от контаминации.

17.12. В чистых зонах не допускается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также использовать косметику, от которой могут отделяться частицы.

17.13. Одежда должна соответствовать классу зоны, в которой будет работать персонал. Описание требуемой одежды для каждого класса приведено ниже.

*Класс D:* волосы и борода (при наличии) должны быть закрыты. Следует носить защитную одежду и соответствующую обувь или бахилы.

Должны быть приняты соответствующие меры, предотвращающие любую контаминацию чистой зоны извне.

*Класс С:* волосы и борода (при их наличии) должны быть закрыты. Необходимо носить комбинезон или брючный костюм, плотно прилегающий на запястьях и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. Одежда практически не должна отделять волокна или частицы.

*Класс В:* головной убор должен полностью закрывать волосы и бороду (при их наличии); он должен быть заправлен в воротник костюма; необходимо на лице носить маску для предотвращения распространения капелек; следует носить простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованные или продезинфицированные бахилы; полы брюк должны быть заправлены в бахилы, а рукава одежды - в перчатки. Защитная одежда практически не должна выделять волокон или частицы и должна задерживать частицы, отделяющиеся от тела.

17.14. Каждый работник в помещении класса В должен быть обеспечен чистой стерильной защитной одеждой для каждой смены или, по меньшей мере, на один день, если это оправдано результатами контроля. Перчатки во время работы требуется регулярно дезинфицировать; маски и перчатки необходимо менять, по меньшей мере, каждую смену. Может быть необходимо использование одноразовой одежды.

17.15. Одежду для чистых помещений необходимо стирать и гладить или очищать таким образом, чтобы она не подвергалась дополнительному загрязнению частицами, которые впоследствии могут отделяться. Для такой одежды желательно иметь отдельные прачечные. Если волокна повреждены неподходящей очисткой или стерилизацией, это может увеличить риск отделения частиц. Работы по стирке и стерилизации необходимо выполнять в соответствии со стандартными рабочими методиками.

### *Помещения*

17.16. Все помещения, насколько это возможно, следует проектировать так, чтобы отсутствовала необходимость входа в них наблюдающего или контролирующего персонала. Зоны класса В требуется проектировать таким образом, чтобы наблюдение за ходом всех операций можно было осуществлять извне.

17.17. В чистых зонах все открытые поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму образование и накопление частиц или микроорганизмов, а также позволить многократно применять очищающие и, при необходимости, дезинфицирующие средства.

17.18. Для уменьшения накопления пыли и облегчения уборки не должно быть неподдающихся очистке углублений и должно быть как

можно меньше выступающих краев, полок, шкафов и оборудования. Двери должны быть тщательно сконструированы, чтобы отсутствовали углубления, которые недоступны для очистки; по этой же причине нежелательны раздвижные двери.

17.19. Подвесные потолки должны быть загерметизированы для предотвращения контаминации из пространства над ними.

17.20. Трубы и каналы должны быть установлены таким образом, чтобы не создавалось углублений, которые представляют затруднения для очистки.

17.21. Насколько это возможно, следует избегать установки раковин и стоков; они должны быть запрещены в зонах, где осуществляются операции в асептических условиях. Там же, где они устанавливаются, их необходимо проектировать, располагать и эксплуатировать таким образом, чтобы свести к минимуму риск микробной контаминации; они должны быть снабжены эффективными и легко очищаемыми сифонами или воздушными затворами для предотвращения обратного тока. Любые напольные каналы должны быть открытыми и легко очищаемыми, а также соединены со стоками вне зоны способом, который предотвращает проникновение микробных контаминантов.

17.22. Комнаты для переодевания должны быть сконструированы как воздушные шлюзы и использоваться для обеспечения разделения различных этапов смены одежды и, таким образом, свести к минимуму контаминацию защитной одежды микроорганизмами и частицами. Они должны эффективно вентилироваться отфильтрованным воздухом. Иногда желательно использование отдельных комнат для смены одежды на входе и на выходе из чистых зон. Как правило, устройства для мытья рук должны быть только в комнатах для переодевания, но не в зонах, где осуществляется работа в асептических условиях.

17.23. Двери воздушного шлюза не должны быть открыты одновременно. Для предотвращения открывания в одно и то же время более, чем одной двери должна работать блокирующая система и система визуального и/или звукового предупреждения.

### *Оборудование*

17.24. Подача отфильтрованного воздуха должна обеспечивать повышенное давление по отношению к окружающим зонам при всех рабочих условиях, а воздушный поток должен эффективно обтекать зону. Более того, особое внимание следует уделить защите зоны наибольшего риска, т.е. окружающей среды, непосредственному воздействию которой подвергается продукция или очищенные первичные упаковки, контактирующие с продукцией. Допускаются различные рациональные модификации, связанные с подачей воздуха и разницей давлений, которые могут быть необходимы при наличии некоторых веществ, например, патогенных, высокотоксичных, радиоактивных, живых вирусов и бактерий.

Для некоторых операций может быть необходима деконтаминация средств обслуживания и обработка воздуха, выходящего из чистой зоны.

17.25. Должно быть продемонстрировано, что характер воздушных потоков не представляет риска контаминации; например, необходимо гарантировать, что воздушные потоки не привносят в зону наибольшего риска для продукции частицы, источником которых являются человек, производимая операция или машина.

17.26. Должна иметься система предупреждения, оповещающая о недостаточной подаче воздуха. Если разница в давлении между двумя помещениями является важной, то между ними должны быть установлены индикаторы разности давления; разницу в давлении необходимо регулярно протоколировать.

17.27. Должно быть уделено внимание ограничению излишнего доступа в критические зоны фасовки (розлива), например, в зоны класса А, при помощи использования физических барьеров.

17.28. Через перегородку, отделяющую зону класса В от производственной зоны с более низкой чистотой воздуха, не должна проходить лента конвейера, за исключением случаев, когда сама лента непрерывно стерилизуется (например, в туннеле для стерилизации).

17.29. Насколько это возможно, оборудование, используемое для изготовления стерильных препаратов, следует выбирать таким образом, чтобы его можно было эффективно стерилизовать паром или сухим жаром, или другими способами.

17.30. Насколько это достижимо, оборудование, фитинги и средства обслуживания должны быть спроектированы и установлены так, чтобы рабочие операции, техническое обслуживание и ремонт можно было проводить извне чистой зоны. Оборудование, которое было разобрано на части для ремонта, должно быть повторно простерилизовано после возможно более полной сборки.

17.31. Если обслуживание оборудования проводится внутри чистой зоны, следует использовать чистые приборы и инструменты, а зона должна быть очищена, продезинфицирована и/или простерилизована (как подходит) до возобновления процесса, если требуемые нормы чистоты и/или асептики были нарушены во время этой работы.

17.32. Все оборудование, включая стерилизаторы, системы фильтрации воздуха, а также системы обработки воды, включая дистилляторы, должны подлежать плановому техническому обслуживанию, валидации и контролю; разрешение на их использование после работ по техническому обслуживанию должно быть задокументировано.

17.33. Установки для подготовки воды должны проектироваться, конструироваться и эксплуатироваться так, чтобы обеспечить надежную подачу воды соответствующего качества. Их нельзя эксплуатировать сверх проектной мощности. Вода должна производиться, храниться и распределяться так, чтобы предотвратить рост микроорганизмов,

например, за счет постоянной циркуляции при температуре 80°С или не выше 4°С.

### *Санитария*

17.34. Санитарная обработка чистых зон имеет особо важное значение. Они должны часто и тщательно очищаться в соответствии с письменной программой, утвержденной отделом контроля качества. В случае проведения дезинфекции необходимо применять несколько типов дезинфицирующих средств с их периодическими сменами. Для обнаружения появления устойчивых штаммов микроорганизмов должен предприниматься регулярный контроль. Ультрафиолетовое излучение не должно использоваться в качестве замены химической дезинфекции вследствие его ограниченной эффективности.

17.35. Моющие и дезинфицирующие средства следует контролировать на микробиологическую чистоту. Их растворы следует содержать в предварительно очищенной таре и не хранить в течение длительных периодов времени, за исключением тех, которые стерилизуются. Не следует пополнять частично опорожненные емкости.

17.36. Для снижения микробной контаминации в недоступных местах может быть полезна фумигация чистых зон.

17.37. Контроль чистых зон следует осуществлять через заранее определенные промежутки времени во время производства посредством подсчета микробов в воздухе и на поверхностях; при проведении работ в асептических условиях контроль должен быть частым для гарантии того, что окружающая среда соответствует спецификациям. При оценке серий с целью разрешения к выпуску должны быть рассмотрены результаты такого контроля. Также регулярно следует оценивать качество воздуха по частицам. Иногда желателен дополнительный контроль, даже когда не осуществляются производственные операции, например, после валидации систем, очистки и фумигации.

### *Технологический процесс*

17.38. На всех стадиях технологического процесса, включая стадии, предшествующие стерилизации, необходимо осуществлять мероприятия, сводящие контаминацию к минимуму.

17.39. Препараты, содержащие живые микроорганизмы, не должны производиться и фасоваться в зонах, используемых для производства других фармацевтических продуктов; однако вакцины, содержащие погибшие микроорганизмы или извлечения из бактерий, после прошедшей валидацию инактивации и после прошедших валидацию процедур очистки могут быть расфасованы в упаковки в тех же помещениях, что и другие стерильные фармацевтические продукты.

17.40. Использование питательных сред, которые поддерживают рост микробов, в испытаниях по моделированию операций в асептичес-

ких условиях (розлив стерильных питательных сред, «розлив бульона») представляет собой ценную часть всесторонней валидации асептического процесса. Такие испытания должны обладать следующими характеристиками:

(а) Они должны как можно точнее моделировать реальные операции, принимая во внимание такие факторы, как сложность операций, количество работающего персонала и продолжительность во времени.

(б) Выбранная(ые) среда или среды должна(ы) быть способна(ы) поддерживать рост широкого спектра микроорганизмов, включая те, которые предполагается обнаружить в окружающей среде зоны наполнения.

(с) Они должны включать достаточное число единиц продукции, чтобы обеспечить высокую степень гарантии того, что низкие уровни контаминации, если последняя имеет место, будут обнаружены.

Рекомендуется, чтобы, по меньшей мере 3000 единиц продукции было включено в каждое испытание при наполнении бульоном. Должен отсутствовать рост микроорганизмов, и любая контаминация свыше 0,1% единиц считается неприемлемой. Любая контаминация должна быть исследована. Наполнения бульоном следует повторять через регулярные промежутки времени, а также при существенном изменении продукции, помещений, оборудования или когда процесс должен пройти ревалидацию.

17.41. Необходимо обеспечить, чтобы валидации не наносили вреда процессам.

17.42. Источники воды, оборудование для обработки воды и обработанную воду необходимо регулярно контролировать на химическую и биологическую контаминацию, а также на контаминацию эндотоксинами, чтобы гарантировать, что вода отвечает требованиям спецификаций, соответствующих ее применению. Результаты контроля и любых принятых действий должны протоколироваться.

17.43. В чистых зонах, когда ведется технологический процесс в асептических условиях, деятельность персонала должна сводиться к минимуму, а его передвижения должны быть методичными и контролируемые, чтобы избежать избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного усиленной двигательной активностью. Температура и влажность окружающей среды не должны быть очень высокими, чтобы не создавать дискомфорт с учетом свойств носимой одежды.

17.44. Микробная контаминация исходного сырья должна быть минимальной, а бактериальную нагрузку следует контролировать перед стерилизацией. Спецификации должны содержать требования к микробиологической чистоте, если необходимость этого была показана в процессе контроля.

17.45. Присутствие емкостей и материалов, которым свойственно образование волокон, в чистых зонах должно быть сведено к минимуму и полностью исключено во время работ в асептических условиях.

17.46. После окончания процесса очистки первичных упаковок, емкостей для нерасфасованной продукции и оборудования с ними следует обращаться таким образом, чтобы не происходила их повторная контаминация. Стадия обработки первичных упаковок, емкостей для нерасфасованной продукции и оборудования должна быть соответствующим образом идентифицирована.

17.47. Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией первичных упаковок, емкостей для нерасфасованной продукции и оборудования, а также промежутки времени между их стерилизацией и дальнейшим использованием должны быть, насколько это возможно, короткими и иметь ограничения по времени, соответствующие валидированным условиям хранения.

17.48. Время между началом приготовления растворов и их стерилизацией или стерилизующей фильтрацией должно быть как можно более коротким. Должны быть установлены максимально допустимые промежутки времени для каждого вида продукции с учетом их состава и утвержденных способов хранения.

17.49. Любой газ, используемый для удаления (*вытеснения*) раствора или для создания защитного слоя над продукцией, должен проходить через стерилизующий фильтр.

17.50. Микробная контаминация продукции («микробная нагрузка») перед стерилизацией должна быть минимальной. Должен быть установлен рабочий предел контаминации непосредственно перед стерилизацией, который соотносится с эффективностью используемого метода и риском пирогенности. Все растворы, особенно парентеральные средства большого объема, должны подвергаться стерилизующей фильтрации, по возможности, непосредственно перед процессом наполнения. Когда водные растворы содержатся в укупоренных емкостях, требуется, чтобы все выходные отверстия, через которые происходит выравнивание давления, были защищены гидрофобными воздушными стерилизующими фильтрами.

17.51. Первичные упаковки, емкости для нерасфасованной продукции, оборудование и любые другие предметы, которые требуются в чистой зоне, когда ведется технологический процесс в асептических условиях, должны быть простерилизованы и, при возможности, переданы туда через вмонтированный в стену стерилизатор с двусторонним доступом. При некоторых обстоятельствах могут быть допустимы другие процедуры, точно так же предотвращающие контаминацию, (например, тройное обертывание).

17.52. Эффективность любой новой технологической методики должна быть валидирована; валидацию необходимо повторять через регулярные интервалы времени, а также при любом существенном изменении в процессе или оборудовании.

## *Стерилизация*

17.53. Стерилизация может осуществляться влажным или сухим жаром, окисью этилена (или другим подходящим газообразным стерилизующим агентом), фильтрацией с последующим асептическим наполнением в стерильные первичные упаковки или облучением ионизирующим излучением (но не ультрафиолетовым излучением, за исключением случаев, когда такой процесс тщательно валидирован). Каждый способ имеет свою конкретную область применения и ограничения. По возможности, способом выбора должна быть термическая стерилизация, если она осуществима.

17.54. Все процессы стерилизации должны пройти валидацию. Особое внимание необходимо в тех случаях, когда выбранный способ стерилизации не является фармакопейным или не соответствует другим национальным нормам, или когда он используется для продукции, которая не является простым водным или масляным раствором. Во всех случаях процесс стерилизации должен соответствовать регистрационному досье и лицензии на производство.

17.55. Перед выбором любого процесса стерилизации должно быть продемонстрировано, что он подходит для данной продукции и эффективен для достижения требуемых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки. Эту работу следует повторять через промежутки времени, установленные графиком, но не реже одного раза в год, а также всегда в случае внесения существенных изменений в оборудование. Должны сохраняться протоколы с результатами.

17.56. Биологические индикаторы следует рассматривать только как дополнительный метод контроля стерилизации. В случае их использования необходимо предпринимать строгие меры предосторожности, предупреждающие микробную контаминацию продукции из самих индикаторов.

17.57. Должны быть четкие средства дифференциации простерилизованной продукции и продукции, прошедшей стерилизацию. Каждая корзина, лоток или другая тара для продукции или материалов первичной упаковки должна быть ясно маркирована с указанием названия содержимого, его номера серии и обозначения, было ли оно простерилизовано или нет. Индикаторы, такие как автоклавная лента, при необходимости, могут быть использованы для указания того, прошла ли серия (или часть серии) процесс стерилизации, однако они не дают достоверного указания, является ли серия действительно стерильной.

## *Термическая стерилизация*

17.58. Каждый цикл термической стерилизации должен быть записан с помощью соответствующего оборудования, имеющего подходящую точность и четкость, например, на диаграмме время/температура с под-



ходящей длиной шкалы. Температуру следует регистрировать датчиком в наиболее холодной части загрузки или загруженной камеры; это место должно быть определено во время валидации; температура предпочтительно должна быть проверена по показаниям второго независимого температурного датчика, расположенного в том же самом месте. Диаграмма или ее фотокопия должна составлять часть протокола серии. Могут использоваться также химические или биологические индикаторы, но они не должны заменять физический контроль.

17.59. Должно быть предусмотрено время, достаточное для того, чтобы вся загрузка во всем объеме достигла требуемой температуры, до того, как будет начат отсчет времени стерилизации. Этот период времени должен быть определен для каждого типа стерилизуемой загрузки.

17.60. После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации должны быть предприняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию простерилизованной загрузки во время охлаждения. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продукцией, должны быть простерилизованы за исключением тех случаев, когда показано, что ни одна негерметичная упаковка не будет разрешена для использования.

#### *Стерилизация влажным жаром*

17.61. Стерилизация влажным жаром пригодна лишь для материалов, смачиваемых водой, и водных растворов. Для контроля этого процесса необходимо проверять как температуру, так и давление. Прибор, регистрирующий температуру, как правило, должен быть независим от контролирующего прибора; во время периода стерилизации показания независимого температурного индикатора должны постоянно проверяться по сравнению с показаниями самопишущейся диаграммы. Для стерилизаторов, оборудованных стоком на дне камеры, может быть также необходимо регистрировать температуру в этом месте в течение всего периода стерилизации. Необходимы регулярные испытания на герметичность камеры, когда цикл стерилизации включает вакуумную фазу.

17.62. Объекты, которые должны быть простерилизованы, кроме продукции в герметичных первичных упаковках, должны быть завернуты в материал, который пропускает воздух и пар, но предотвращает повторную контаминацию после стерилизации. Все части загрузки должны находиться в контакте с водой или насыщенным паром при требуемой температуре в течение требуемого времени.

17.63. Требуется гарантировать, чтобы для стерилизации применялся пар надлежащего качества, не содержащий такое количество примесей, которое могло бы вызвать контаминацию продукции или оборудования.

### *Стерилизация сухим жаром*

17.64. Процесс, применяемый для стерилизации сухим жаром, должен предусматривать циркуляцию воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения поступления в нее нестерильного воздуха. Если подается воздух, то он должен быть пропущен через фильтры, задерживающие микроорганизмы. Если этот процесс стерилизации сухим жаром предназначен также для устранения пирогенов, то, как часть валидации, должны быть проведены испытания с преднамеренным использованием эндотоксинов.

### *Стерилизация радиацией*

17.65. Радиационная стерилизация используется главным образом для стерилизации материалов и продукции, которые чувствительны к нагреванию. Многие фармацевтические препараты и некоторые упаковочные материалы чувствительны к радиации, следовательно, этот метод допустим только, когда было экспериментально подтверждено отсутствие вредного воздействия на продукцию. Ультрафиолетовое облучение не является приемлемым способом для окончательной стерилизации.

17.66. Если радиационная стерилизация осуществляется сторонним предприятием по контракту, то производитель несет ответственность за обеспечение выполнения требований раздела 17.65 и за валидацию процесса стерилизации. Также должна быть установлена ответственность оператора радиационной лаборатории (например, за правильность дозы).

17.67. Во время процесса стерилизации необходимо измерять дозу излучения. Для этих целей следует использовать дозиметры, показания которых не зависят от интенсивности излучения, но обеспечивающую количественную регистрацию дозы излучения, поглощенной стерилизуемой продукцией. Дозиметры должны быть помещены среди загрузки в достаточном количестве и на достаточно близком друг от друга расстоянии, чтобы гарантировать наличие дозиметров во всех местах камеры. Пластмассовые дозиметры следует применять только в пределах срока действия их калибровки. Показания дозиметров должны сниматься в течение короткого промежутка времени после окончания облучения. Биологические индикаторы могут использоваться только для дополнительного контроля. Чувствительные к радиации цветковые диски могут использоваться для того, чтобы отличить облученные упаковки от необлученных; они не являются индикаторами успешной стерилизации. Полученная информация должна составлять часть протокола серии.

17.68. Методики проведения валидации должны гарантировать, что учтено влияние различной плотности упаковок.

17.69. Методики обработки должны предотвращать путаницу меж-

ду облученными и необлученными материалами. На каждой упаковке должен быть чувствительный к радиации индикатор, показывающий, подверглась она радиационному воздействию или нет.

17.70. Общая доза облучения должна быть дана в течение предопределенного короткого промежутка времени.

#### *Стерилизация окисью этилена*

17.71. Для стерилизации могут быть использованы различные газы и фумиганты. Окись этилена следует использовать только тогда, когда ни один из других способов не осуществим. Во время процесса валидации должно быть показано, что газ не оказывает повреждающего влияния на продукцию, а условия и время, предусмотренные для дегазации таковы, что количество остаточного газа и продуктов реакции будет находиться в установленных пределах, приемлемых для данного типа продукции или материала. Эти пределы должны быть включены в спецификации.

17.72. Существенное значение имеет непосредственный контакт между газом и микробными клетками; должны быть предприняты меры предосторожности, устраняющие вероятность включения микробов в сырье, такое как кристаллы или сухой белок. Тип и количество упаковочных материалов могут существенно повлиять на процесс.

17.73. Перед обработкой газом должно быть обеспечено соответствие влажности и температуры сырья и материалов требованиям процесса. Необходимое для этого время должно устанавливаться с учетом противоположного требования - свести к минимуму промежутков времени перед стерилизацией.

17.74. Каждый цикл стерилизации следует контролировать с помощью подходящих биологических индикаторов, необходимое количество которых должно быть равномерно распределено по всей загрузке. Полученная при этом информация должна быть частью протокола серии.

17.75. Биологические индикаторы должны храниться и использоваться в соответствии с инструкциями производителя, а их качество должно контролироваться методами позитивного контроля.

17.76. Для каждого цикла стерилизации должны быть составлены протоколы с указанием времени полного завершения цикла, давления, температуры и влажности в камере во время процесса, а также концентрации газа. Давление и температура должны регистрироваться в течение всего цикла на диаграмме. Эти протоколы должны составлять часть протокола серии.

17.77. После стерилизации загрузка должна храниться под контролем в условиях вентиляции, чтобы обеспечить снижение до определенного предела содержания остаточного газа и продуктов реакции. Этот процесс должен пройти валидацию.

***Фильтрация фармацевтических продуктов,  
которые не могут быть простерилизованы  
в окончательной первичной упаковке***

17.78. При возможности, продукты следует стерилизовать в окончательной первичной упаковке, предпочтительно способами термической стерилизации. Определенные растворы и жидкости, которые не могут быть простерилизованы в окончательной первичной упаковке, могут быть профильтрованы через стерильный фильтр с номинальным размером пор 0,22 мкм (или менее) либо через фильтр с аналогичной способностью задерживать микроорганизмы в предварительно простерилизованную первичную упаковку. Такие фильтры могут удалять большинство бактерий и плесневых грибов, но не все вирусы и микоплазмы. Поэтому должна быть рассмотрена возможность дополнять процесс фильтрации термической обработкой некоторой степени.

17.79. Вследствие того, что при стерилизующей фильтрации, по сравнению с другими процессами стерилизации, существует потенциальный дополнительный риск, могут быть целесообразны либо двухслойный фильтр, либо вторая фильтрация через добавочный стерильный фильтр, задерживающий микроорганизмы, непосредственно перед розливом. Последнюю стерилизующую фильтрацию необходимо осуществлять как можно ближе к месту наполнения.

17.80. Не должны использоваться фильтры, отделяющие волокна. Использоваться асбестосодержащих фильтров должно быть полностью исключено.

17.81. Целостность фильтра должна быть проверена соответствующим методом, таким как определение точки возникновения пузырьков, немедленно после каждого использования (также может быть полезно испытывать фильтр таким же способом и перед использованием). При валидации следует установить время, необходимое для фильтрации известного объема нерасфасованного раствора, и разницу в давлении по разные стороны фильтра; любые существенные отклонения от этих параметров должны записываться и исследоваться. Результаты таких проверок должны быть запротоколированы в протоколе серии.

17.82. Один и тот же фильтр не должен использоваться в течение более, чем одного рабочего дня, за исключением случаев, когда более длительное использование прошло валидацию.

17.83. Фильтр не должен оказывать влияния на продукцию посредством удерживания ее ингредиентов или выделения в нее веществ.

***Процесс завершения производства стерильных продуктов***

17.84. Первичные упаковки должны быть укупорены соответствующими способами, прошедшими валидацию. Образцы следует проверять на целостность согласно соответствующим методикам.

17.85. Должны быть отобраны образцы первичных упаковок, уку- поренных под вакуумом, которые необходимо проверять на сохранение вакуума после соответствующего заранее определенного периода времени.

17.86. Заполненные первичные упаковки с продукцией для парен- терального введения необходимо контролировать индивидуально. Если контроль проводится визуально, то он должен осуществляться при под- ходящих и контролируемых условиях освещения и фона. Операторы, осу- ществляющие контроль, должны регулярно проходить проверку зрения, при необходимости, в очках; при выполнении контроля должны быть предоставлены частые перерывы. Если используются другие методы кон- троля, процесс должен пройти валидацию, а эксплуатационные качества оборудования должны время от времени проверяться.

### ***Контроль качества***

17.87. Образцы, отобранные для проведения испытания на стериль- ность, должны быть репрезентативными для всей серии, но особенно необходимо включать образцы, отобранные из тех частей серии, для ко- торых предполагается наибольший риск контаминации, например:

(а) для продукции, фасовка которой осуществлялась в асептичес- ких условиях, образцы должны включать первичные упаковки, напол- ненные в начале и в конце приготовления серии, а также после любого значительного перерыва в работе;

(б) для продукции, которая подверглась термической стерилизации в окончательной первичной упаковке, должно быть уделено внимание отбору проб из потенциально наиболее холодных частей загрузки.

17.88. Испытание готовой продукции на стерильность необходимо рассматривать только как завершающий этап в серии контрольных ме- роприятий, которые гарантируют стерильность, и может интерпретиро- ваться только в связи с протоколами производства серии и контроля ок- ружающей среды.

17.89. Серии, у которых результаты первоначального испытания на стерильность оказались неудовлетворительными, не должны разрешать- ся для реализации на основании удовлетворительных результатов повтор- ного испытания без исследования обнаруженного вида организма и име- ющих отношение к делу протоколов контроля окружающей среды и про- изводства серии, показывающего, что результаты первоначального ис- пытания были необоснованными.

17.90. Для парентеральных препаратов следует уделять внимание контролю воды, а также промежуточной и готовой продукции на эндо- токсины с использованием установленного фармакопейного метода, ва- лидированного для каждого вида продукции. Для инфузионных раство- ров большого объема такой контроль воды или промежуточной продук- ции должен осуществляться всегда в дополнение ко всем прочим испы-

таниям, требуемым регистрационным досье на готовый продукт. Если результаты испытания образцов неудовлетворительны, то должна быть исследована причина этого и, при необходимости, предприняты корректирующие действия.

### **Надлежащая производственная практика для активных фармацевтических ингредиентов (лекарственных веществ в массе)**

#### ***Пояснение***

Поскольку существует фундаментальное различие между производством активных фармацевтических ингредиентов в массе и изготовлением готовых фармацевтических продуктов, строгое применение GMP, как это установлено в основной части настоящего руководства, не всегда применимо или необходимо. Настоящее дополнительное руководство излагает в общих чертах методики и правила, которые должны соблюдать производители для гарантии того, что методы, технические средства и контроль, используемые при производстве активных фармацевтических ингредиентов, работают, осуществляются и управляются таким образом, чтобы продукция обладала качеством и чистотой, необходимыми для ее использования в готовых фармацевтических продуктах.

#### ***Общие соображения***

18.1. При производстве активных фармацевтических ингредиентов неотъемлемую часть обеспечения высокого качества составляет всесторонний контроль. Не должны допускаться бессистемные действия при производстве субстанций, которые могут быть использованы для спасения жизни или для сохранения и укрепления здоровья.

18.2. Ниже изложены рекомендуемые правила для производства активных фармацевтических ингредиентов. Строгое соблюдение этих правил, дополненное различными контрольными испытаниями, осуществляемыми от начала и до конца производственного цикла, будет в значительной степени способствовать постоянному производству единообразных серий высококачественных активных фармацевтических ингредиентов.

18.3. Производитель должен принимать на себя ответственность за качество произведенных им активных фармацевтических ингредиентов. Только производитель может избежать ошибок и предотвратить неудачи, проявляя достаточное внимание как к производству, так и к процедурам контроля. Полное доказательство соответствия правилам GMP требуется приводить, начиная со стадии, на которой обработка используемого исходного сырья влияет на качество активного фармацевтического ингредиента. Эта стадия должна устанавливаться в каждом отдельном случае по соглашению между компетентным уполномоченным органом и производителем.

18.4. Надлежащие правила, изложенные ниже, следует рассматривать как общее руководство; при необходимости, они могут быть адаптированы к индивидуальным потребностям по обеспечению достижения установленных норм качества активных фармацевтических ингредиентов. Надлежащие правила предназначены для производственных процессов (включая упаковку и маркировку), используемых при изготовлении активных фармацевтических ингредиентов.

18.5. Иногда при производстве (включая упаковку и маркировку) активного фармацевтического ингредиента сотрудничают несколько фирм. Также может иметь место случай, когда готовый упакованный и маркированный активный фармацевтический ингредиент переупаковывается и/или перемаркируется для иного назначения. Поскольку такие процедуры составляют часть производственной операции, к ним также следует предъявлять соответствующие правила, изложенные ниже.

18.6. Правила, изложенные ниже, предназначены для активных фармацевтических ингредиентов, используемых в препаратах, предназначенных как для человека, так и для применения в ветеринарии.

### ***Персонал***

18.7. Каждая фирма должна нанимать персонал с необходимой квалификацией и компетентностью для производства и контроля качества активных фармацевтических ингредиентов. Должно быть достаточное количество сотрудников с соответствующим образованием, техническими знаниями и практическим опытом, имеющими отношение к выполняемой ими работе.

18.8. Фирма должна иметь определенную организацию, представленную в виде схемы. Индивидуальные обязанности должны быть изложены в письменных инструкциях так, чтобы не было пропусков или дублирования. Обязанности, возложенные на одного специалиста, не должны быть настолько обширными, чтобы это могло представлять любой риск для качества.

18.9. Персонал на всех уровнях должен быть соответствующим образом обучен для выполнения порученных им задач и обязанностей.

18.10. Должны быть предприняты меры, гарантирующие, что ни одно лицо, страдающее заболеваниями, передающимися при контакте, или имеющее открытые повреждения на открытых участках тела, не будет занято ни на одной стадии технологического процесса, которая предполагает непосредственный контакт с активными фармацевтическими ингредиентами.

### ***Помещения***

18.11. Помещения, включая зоны с открытыми резервуарами, должны быть соответствующим образом построены. Они должны предусматривать подходящую окружающую среду для производственных операций,

быть соответствующим образом адаптированными и иметь достаточные размеры, отвечающие их назначению. Помещения не должны способствовать фактическому или потенциальному смешиванию или контаминации активных фармацевтических ингредиентов. Их расположение должно обеспечивать логическую последовательность выполнения работы.

18.12. Для специальных целей, таких как производство стерильной продукции и субстанций определенных антибиотиков, гормонов и цитостатиков, должны быть предусмотрены специально спроектированные закрытые зоны с полностью отдельными системами обработки воздуха.

18.13. Для поддержания гигиенических рабочих условий помещения должны включать средства для переодевания, мытья и туалета, а также для приема пищи, напитков и для курения.

### *Оборудование*

18.14. Производственное оборудование должно быть спроектировано, сооружено, расположено и содержаться так, чтобы:

- (а) быть удобным для использования по назначению;
- (б) способствовать тщательной очистке;
- (с) свести к минимуму риск контаминации продукции и емкостей во время производства;
- (д) способствовать эффективности и надежности операции, которая, при необходимости, должна быть валидирована.

18.15. Оборудование для производства и проведения испытаний должно очищаться, при необходимости стерилизоваться, использоваться и содержаться в соответствии со специальными письменными инструкциями. Перед началом производства другой продукции многоцелевое оборудование должно быть тщательно очищено и проверено на чистоту. По этим процедурам необходимо вести и сохранять соответствующие протоколы.

18.16. При необходимости, оборудование, используемое для производства и контроля, должно продемонстрировать возможность осуществлять процессы, для которых оно предназначается.

18.17. Если необходимо, должны быть в наличии системы контроля процесса. Оборудование для измерения, регистрации и контроля должно подвергаться калибровке и проверяться через установленные промежутки времени с использованием соответствующих методов. Необходимо вести и сохранять соответствующие протоколы таких испытаний.

18.18. Дефектное оборудование должно быть немедленно маркировано как дефектное и, как можно скорее, отремонтировано или удалено. Техническое обслуживание и ремонт следует документировать.



## *Санитария*

18.19. Должны быть в наличии письменные программы по санитарии. Они должны включать описание валидированных процедур очистки помещений и оборудования, стандарты качества воды, инструкции по гигиене в процессе производства и обращения с предметами, инструкции касательно здоровья, правил гигиены и одежды персонала, а также процедуры устранения отходов и не утилизируемых остатков.

18.20. Необходимо обеспечивать выполнение этих программ; следует постоянно обращать на них внимание работающего персонала, подчеркивая их значение во время обучения сотрудников.

18.21. Необходимо носить защитную одежду и другие средства защиты, соответствующие выполняемым работам.

18.22. В производственных зонах не допускается принимать пищу, курить и предпринимать негигиеничные действия.

## *Документация*

18.23. Должны быть в наличии и, при необходимости, обновляться письменные инструкции, охватывающие каждую стадию производства, хранения и контроля качества.

18.24. Должен иметься изложенный в письменном виде регламент, устанавливающий исходное сырье и упаковочные материалы (качество и количество), а также детальные методики производства и контроля качества для каждого активного фармацевтического ингредиента. Если возможно, то регламент должен быть составлен для стандартных размеров серий.

18.25. Компетентные специалисты, имеющие опыт производства и контроля качества, должны отвечать за составление и распространение на фирме инструкций и регламентов. Эти документы должны быть надлежащим образом подписаны и датированы.

18.26. Устаревшие регламенты должны изыматься из обращения, но сохраняться для справок. Копии регламента должны делаться таким образом, чтобы исключить любую возможность ошибки при копировании.

18.27. При определенных обстоятельствах, например, таких как первый производственный цикл после экспериментальной разработки, может потребоваться внести исправления в регламент. Любые исправления должны быть официально санкционированы и подписаны компетентным(и) лицом(ами). Исправленный документ необходимо при первой же возможности заменить вновь составленным.

## *Документация серии*

18.28. Протокол производства серии должен быть полностью составлен во время производства каждой серии промежуточной продукции или активных фармацевтических ингредиентов. Он должен содержать относящиеся к делу части регламента и включать следующее:

- (а) наименование продукции (при возможности, международное непатентованное название) или стадии, размер и номер серии;
- (б) даты различных стадий производства;
- (с) подробности производства, включая ссылку на основное использованное оборудование и выходы;
- (д) номер серии или условный номер (или номер аналитического контроля), если они различны, для исходного сырья, использованного в производстве;
- (е) протокол выполненного контроля в процессе производства и полученные результаты;
- (ф) подробности, а также подписанное разрешение касательно любого отклонения от регламента (любые незапланированные отклонения должны быть исследованы с точки зрения их влияния на качество продукции);
- (г) любое регенерированное сырье и применяемые процедуры;
- (х) инициалы операторов и подпись лица, ответственного за производственные операции и дата подписания;
- (и) все аналитические протоколы, касающиеся серии, или ссылки, которые позволят с ними ознакомиться;
- (й) решение о реализации или отбраковке серии с датированной подписью лица, ответственного за решение;
- (к) обзор протокола производства (см. раздел 16.15).

18.29. Если обстоятельства требуют использования средств для производства и контроля по контракту, то этот факт должен быть отражен в протоколе серии.

18.30. Данные могут быть записаны с помощью электронной системы обработки данных, фотографических или других надежных средств. При этом требуется иметь регламенты и подробные стандартные рабочие методики касательно используемой системы, и точность записей должна быть проверена. Если документация ведется с помощью электронной системы обработки данных, то только уполномоченные лица должны иметь возможность вводить данные в компьютер или изменять их; изменения и стирания следует протоколировать; доступ к информации должен быть ограничен паролями или другими средствами. Результаты введения критических данных должны находиться под независимым контролем. Протоколы серии, хранящиеся в электронной памяти, должны быть защищены путем создания копии на магнитном носителе, микрофильмирования, распечатки на бумаге или другим способом. Особенно важно, чтобы во время хранения информация была легко доступна.

#### ***Хранение протоколов и контрольных образцов***

18.31. Протоколы должны вестись таким образом, чтобы можно было проследить историю производства и контроля качества активных фармацевтических ингредиентов.

18.32. Протоколы и контрольные образцы активных фармацевтических ингредиентов, а, при необходимости, промежуточной продукции, должны храниться, как минимум, 1 год после истечения срока годности или, если срок годности не указан, в течение установленного времени.

### *Технологический процесс*

#### *Методы производства*

18.33. Технологический процесс следует осуществлять в соответствии с регламентом.

18.34. Должны устанавливаться этапы, критические для качества активного фармацевтического ингредиента, а используемые технологические операции должны пройти валидацию.

18.35. Технологический процесс следует контролировать и осуществлять компетентным лицам.

18.36. Во время технологического процесса сосуда, емкости и основное оборудование должны быть однозначно маркированы или идентифицированы с указанием наименования продукции и номера серии.

18.37. В каждом производственном отделе должна иметься в наличии информация о повседневной деятельности в дополнение к документации серии.

#### *Исходное сырье*

18.38. Получать, содержать в карантине, отбирать пробы, идентифицировать, анализировать на соответствие установленным спецификациям, давать разрешение на использование или забраковывать, хранить, маркировать и распределять исходное сырье необходимо в соответствии с письменными инструкциями.

18.39. Некоторое исходное сырье не может быть испытано на соответствие из-за связанной с ним опасности (например, пентахлорид фосфора или диметилсульфат). Это приемлемо в тех случаях, когда имеется в наличии сертификат анализа серии продавца, а также когда на это имеются веские причины, например, связанные с безопасностью.

#### *Промежуточная продукция*

18.40. Промежуточная продукция должна, при необходимости, проходить испытания в соответствии со спецификациями, быть четко маркирована/идентифицирована и храниться надлежащим образом.

#### *Активные фармацевтические ингредиенты*

18.41. Каждая серия готового активного фармацевтического ингредиента должна соответствовать утвержденным спецификациям по качеству, чистоте, подлинности и количественному содержанию (активнос-

ти), включая, при наличии, спецификации по испытаниям и предельным количествам остаточных растворителей и других реагентов.

18.42. Для производства стерильных активных фармацевтических ингредиентов на этапах, когда процесс может оказать критическое воздействие на показатели качества готового фармацевтического продукта, могут быть применимы правила раздела 17 («Стерильные фармацевтические препараты»).

### *Упаковка*

18.43. Упаковочные материалы для активных фармацевтических ингредиентов должны тщательно выбираться. Материалы не должны вредно влиять на вещество и должны обеспечивать достаточную защиту от внешнего воздействия и потенциальной контаминации. Должны иметься в наличии соответствующие письменные спецификации.

18.44. Для предотвращения ошибок при упаковке необходимо уделять должное внимание всем стадиям. Для защиты качества продукции при упаковке и гарантии правильного этикетирования упаковок должны использоваться надежные методики.

18.45. Емкости должны быть ясно маркированы с указанием следующей информации:

- (a) наименования продукции;
- (b) качества, если установлено;
- (c) номера серии;
- (d) даты истечения срока годности или переконтроля, если установлена;
- (e) предостережений, если требуются;
- (f) условий хранения, если установлены; и
- (g) наименований производителя и поставщика.

### *Контроль качества*

18.46. Каждый производитель должен иметь независимый отдел контроля качества, руководитель которого несет ответственность непосредственно перед руководством фирмы. Основные обязанности отдела контроля качества перечислены ниже.

- (a) Он должен утверждать:
  - (I) спецификации и методы проведения испытаний исходного сырья, промежуточной продукции и, если требуется, упаковочных материалов, а также активных фармацевтических ингредиентов;
  - (II) методики отбора проб;
  - (III) инструкции по санитарии и гигиене;
  - (IV) методики переработки отбракованных серий или регенерируемых веществ;
  - (V) другие инструкции относительно качества продукции.
- (b) Он должен нести ответственность за разрешение на использова-

ние/реализацию или отбраковку исходного сырья, активных фармацевтических ингредиентов, упаковочных материалов и, если требуется, промежуточной продукции.

(с) Он должен обеспечивать контроль стабильности активных фармацевтических ингредиентов.

(d) Он должен нести ответственность за расследование жалоб, связанных с качеством активных фармацевтических ингредиентов.

18.47. Каждый производитель должен иметь доступ к контрольной лаборатории. Лаборатория должна иметь штат и быть полностью оборудована для выполнения всех требуемых испытаний по контролю качества. Испытания следует выполнять в соответствии с письменными и валидованными методиками. Приборы должны подвергаться калибровке через определенные промежутки времени, а реактивы должны быть соответствующего качества.

18.48. Если обстоятельства требуют привлечения сторонних лабораторий, этот факт должен быть отражен в аналитических протоколах.

### *Изучение стабильности*

18.49. Должны быть разработаны письменные программы определения стабильности активных фармацевтических ингредиентов. Должны использоваться аналитические методы, пригодные для изучения стабильности.

18.50. Образцы должны храниться в подходящих упаковках и в упаковках, моделирующих те, в которых продукция поставляется в продажу, при комнатной или рекомендуемой температуре и в экстремальных условиях.

18.51. Как правило, нет необходимости устанавливать даты истечения срока годности активных фармацевтических ингредиентов. Если при испытаниях не установлен приемлемый срок хранения, например, два года или более при ожидаемых условиях хранения, то продукция может быть маркирована с указанием подходящей установленной даты истечения срока годности и должна быть повторно испытана до наступления этой даты или на ее момент.

### *Самоинспекция и аудиты качества*

18.52. Чтобы обеспечить строгое выполнение GMP, а также всех производственных операций и предписанных контрольных операций, фирме рекомендуется назначить эксперта или группу экспертов для проведения регулярных независимых инспекций всех технологических операций и методик контроля. Такие эксперты должны быть как можно более независимы при проведении ими инспекции технологических операций и методик контроля.

18.53. Самоинспекции и аудиты (см. раздел 9) следует протоколировать.

### *Хранение*

18.54. Активные фармацевтические ингредиенты должны храниться при условиях, установленных производителем на основании изучения их стабильности.

18.55. Протоколы распределения каждой серии активного фармацевтического ингредиента необходимо составить и хранить для облегчения, при необходимости, отзыва серии в соответствии с письменными методиками.

### *Жалобы и дефекты*

18.56. Производитель должен составлять письменные инструкции по рассмотрению вопросов, связанными с жалобами, рекламациями и дефектами, касающихся качества активных фармацевтических ингредиентов.

18.57. Все необходимые действия должны предприниматься быстро, жалобы тщательно расследоваться, а все факты протоколироваться.

18.58. Производитель должен иметь систему, позволяющую ему произвести обзор всей продукции, на качество которой может повлиять систематическая ошибка или нарушения в технологических операциях фирмы.

### *Забракованная продукция*

18.59. Производитель должен составить письменные инструкции, касающиеся обращения с забракованной продукцией, такой как исходное сырье, промежуточная продукция, упаковочные материалы или активные фармацевтические ингредиенты. Забракованная продукция должна быть заметно идентифицирована как таковая и храниться в контролируемых условиях до уничтожения, переработки или возврата поставщикам.

# Надлежащая производственная практика биологических препаратов

1. Сфера применения настоящего руководства
2. Принципы
3. Персонал
4. Помещения и оборудование
5. Животные: содержание и уход
6. Производство
7. Маркировка
8. Протоколы производства серии  
и протоколы распределения
9. Обеспечение качества и контроль качества
10. Ссылки

## 1. Сфера применения настоящего руководства

Данное руководство предназначено для того, чтобы дополнить им документ “Надлежащая производственная практика для фармацевтических препаратов”.

Процедуры регламентации, необходимые для контроля биологических препаратов, большей частью определяются источниками этих препаратов и способами их производства. Производственные процедуры в сфере действия данного руководства включают:

- выращивание штаммов микроорганизмов и клеток эукариотов;
- экстракцию веществ из биологических тканей, включая ткани организма человека и животных и растительные ткани (аллергены);
- технологию рекомбинантной ДНК (г-ДНК);
- гибридную технологию;
- посев микроорганизмов в эмбрионы или в организм животного.

Биологические препараты, производимые такими способами, включают аллергены, антигены, вакцины, гормоны, цитокины, ферменты, цельную человеческую кровь и препараты, получаемые из человеческой крови и плазмы, иммунные сыворотки, иммуноглобулины (включая моноклональные антитела), продукты ферментации (включая продукты, получаемые с помощью г-ДНК) и диагностические препараты для применения *in vitro*.

## 2. Принципы

Производство биологических препаратов должно осуществляться в соответствии с основными принципами надлежащей производственной практики (GMP). Следовательно, правила, изложенные в настоящем ру-

ководстве, следует рассматривать как дополнительные к общим требованиям, установленным в руководстве “Надлежащая производственная практика для фармацевтических препаратов”; они относятся конкретно к производству и контролю биологических препаратов. При составлении этого руководства учитывался документ «Рекомендации для национальных уполномоченных органов по обеспечению качества биологических препаратов», окончательная версия которого появилась в качестве приложения 2 к сорок второму докладу Комитета экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов\*.

Способы производства и контроля, а также путь введения биологических препаратов требуют соблюдения некоторых мер предосторожности. В отличие от обычных фармацевтических препаратов, как правило, получаемых и контролируемых воспроизводимыми химическими и физическими технологическими способами, биологические препараты производятся способами, которые связаны с биологическими процессами и материалами, такими как культивирование клеток или экстракция веществ из живых организмов. Эти процессы обладают присущей им вариабельностью, в связи с чем пределы и природа побочных продуктов также варьируют. По этой причине при производстве биологических препаратов необходимо строгое соблюдение GMP на всех стадиях производства, начиная с той, на которой производятся активные ингредиенты.

Контроль биологических препаратов почти всегда связан с применением биологических методов, которые также обладают большей вариабельностью, чем физико-химические методы. Большое значение при производстве биологических препаратов имеет контроль в процессе производства, поскольку определенные недостатки могут быть не выявлены при испытаниях готовой продукции.

Данное руководство не устанавливает подробных требований к конкретным классам биологических препаратов, поэтому следует обратить внимание на другие руководства, опубликованные ВОЗ, особенно на Требования к биологическим веществам, которые включают требования к вакцинам.

### 3. Персонал

3.1. Производственным предприятием и его персоналом должно управлять лицо, хорошо изучившее способы, применяемые при производстве биологических препаратов, и обладающее научными знаниями, на которых основывается производство этих препаратов. Персонал должен включать специалистов, соответствующим образом обученных работе с препаратами, производящимися на данном предприятии.

---

\* Серия технических докладов ВОЗ 834, Женева, 1993.



3.2. Персонал для работы в чистой и в асептической зонах должен быть подобран особенно тщательно, чтобы гарантировать, что он будет соблюдать все предписанные правила, а также что он не подвержен каким-либо заболеваниям или состояниям, которые могут подвергнуть опасности продукцию посредством микробной контаминации или иным образом. Очень важны высокие нормы личной гигиены и чистоты.

Персонал должен быть проинструктирован о том, что следует немедленно сообщать о любых симптомах (например, диарея, кашель, насморк, инфекционные заболевания кожи или волосистой части головы, раны, лихорадка неизвестной этиологии), которые могут вызвать увеличение количества или изменение типов микроорганизмов в рабочей окружающей среде. При приеме на работу и затем систематически следует проверять состояние здоровья сотрудников. Любые изменения состояния здоровья, которые могут неблагоприятно сказаться на качестве продукции, должны служить причиной отстранения от работы в производственной зоне.

3.3. В чистой и асептической зонах в процессе работы должно находиться лишь минимальное количество персонала. Инспекцию и контроль следует, по возможности, осуществлять извне этих зон.

3.4. В течение рабочего дня персонал не должен выходить из зон, в которых обрабатываются живые микроорганизмы или животные, в помещения, где обрабатываются другая продукция или организмы, не предприняв четко установленных мер по деконтаминации, включая смену одежды и обуви. Лица, не занятые в технологическом процессе, должны входить в производственную зону только в исключительных случаях и должны при этом одевать стерильную защитную одежду.

3.5. Персонал, занятый в производственном процессе, не должен выполнять работы по уходу за животными.

3.6. Фамилии и квалификация лиц, ответственных за утверждение протоколов производства серии, должны быть зарегистрированы национальными уполномоченными органами по контролю.

3.7. Для обеспечения производства высококачественных препаратов персонал должен быть обучен надлежащей производственной и лабораторной практике в таких областях, как бактериология, вирусология, биометрия, химия, медицина, иммунология и ветеринария.

3.8. Следует вести и сохранять протоколы обучения и периодически оценивать эффективность программ обучения.

3.9. Весь персонал, занятый в производстве, обслуживании, испытаниях и ухаживающий за животными (а также инспектора), должен быть вакцинирован соответствующими вакцинами и, при необходимости, регулярно обследоваться на выявление активной формы туберкулеза. Помимо очевидной опасности для персонала подвергнуться воздействию инфицирующих агентов, сильных токсинов или аллергенов, существует

риск контаминации этими агентами производственной серии, который необходимо предотвращать.

3.10. При производстве вакцины БЦЖ доступ в производственные зоны должен быть ограничен персоналом, состояние здоровья которого тщательно и регулярно проверяется. Тех, кто работает с препаратами, получаемыми из человеческой крови или плазмы, рекомендуется вакцинировать против гепатита В.

#### **4. Помещения и оборудование**

4.1. Как правило, здания следует размещать, проектировать, строить, приспособлять и эксплуатировать таким образом, чтобы они подходили для тех операций, которые в них осуществляются. Лаборатории, рабочие и все другие комнаты и здания (в том числе для животных), используемые для производства биологических препаратов, должны быть спроектированы и построены из высококачественных материалов с тем, чтобы в них легко было поддерживать чистоту, особенно отсутствие пыли, насекомых и паразитов.

4.2. Внутренние поверхности (стены, полы и потолки) должны быть гладкими и без трещин; они должны легко подвергаться очистке и дезинфекции. По возможности, следует избегать наличия стоков; в асептических зонах стоки должны отсутствовать, если в этом нет абсолютной необходимости. При наличии стоков они должны быть снабжены эффективными, легко очищаемыми сифонами и заслонками, предотвращающими обратный ток. Сифоны могут быть снабжены устройствами с электрическим нагревом или другими средствами для дезинфекции. Любые углубления в полу должны быть открытыми, неглубокими и легко поддающимися очистке, при этом они должны соединяться с системой стоков вне зоны таким способом, который мог бы предотвратить проникновение в зону микробных контаминантов.

4.3. В асептических зонах должны отсутствовать раковины. Любая раковина, устанавливаемая в других чистых зонах, должна быть изготовлена из подходящего материала, такого как нержавеющая сталь, не допускать перелива, и к ней должна подаваться только питьевая вода. Необходимо предусмотреть меры предосторожности, чтобы избежать контаминации дренажной системы опасными стоками. Должны быть исключены распространение по воздуху патогенных микроорганизмов и вирусов, а также возможность контаминации продукции во время технологического процесса другими видами вирусов или веществами, в том числе от персонала.

4.4. Освещение, отопление, вентиляция и, при необходимости, кондиционирование воздуха должны обеспечивать надлежащую температуру и относительную влажность воздуха и сводить к минимуму контаминацию с учетом комфортности для персонала, работающего в защитной

одежде. Здания следует поддерживать в хорошем состоянии, их нужно регулярно проверять, осуществляя где и когда необходимо ремонт. При этом следует уделять особое внимание обеспечению того, чтобы ремонт или работы по техническому обслуживанию не представляли риска для продукции. В помещениях должно быть предусмотрено достаточное пространство, подходящее для выполняемых операций, которое позволяет обеспечить продуктивную работу, а также эффективную систему сообщений и контроля. Все здания и комнаты все время должны быть чистыми в соответствии с санитарными нормами. Если помещения, предназначенные для производства биологических препаратов, использовались для других целей, то их следует тщательно очистить и, при необходимости, подвергнуть санитарной обработке, прежде чем возобновить в них производство биологических веществ. Зоны, используемые для обработки тканей животных и микроорганизмов, которые не требуются для текущего производственного процесса и для проведения испытаний с привлечением животных или микроорганизмов, должны быть отделены от помещений, используемых для производства стерильных биологических препаратов, и иметь совершенно отдельные вентиляционные системы; обслуживать их должен разный персонал.

4.5. Если определенные препараты предполагается производить в порядке производственной кампании, то планировка и конструкция помещений и оборудования должны позволять эффективную деконтаминацию с помощью фумигации, при необходимости, а также очистку и санитарную обработку после окончания производственной кампании.

4.6. Посевные культуры и банки клеток, используемые для производства биологических препаратов, должны храниться отдельно от других материалов. Доступ к ним должен быть разрешен лишь уполномоченному на это персоналу.

4.7. Живые организмы следует обрабатывать с помощью оборудования, позволяющего поддерживать чистоту культуры и сохранять ее во время обработки.

4.8. Такие препараты, как вакцины, содержащие инактивированные микроорганизмы, включая полученные по технологии рекомбинантной ДНК, анатоксины и бактериальные экстракты, после инактивации можно фасовать в первичные упаковки в тех же помещениях, что и другие стерильные биологические препараты при условии осуществления достаточных мер по деконтаминации после фасовки, включая, при необходимости, стерилизацию и мытье.

4.9. Спорообразующие организмы следует обрабатывать с помощью средств, специально предназначенных для такой группы препаратов, до завершения процесса инактивации. Что касается *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* и *Clostridium tetani*, то для каждого отдельного препарата должны быть предоставлены специально предназначенные тех-

нические средства. Если с помощью каких-либо технических средств или группы каких-либо средств осуществляется кампания по производству препаратов из спорообразующих организмов, то одновременно следует изготавливать только один препарат.

4.10. Для производства лекарственных препаратов из человеческой крови или плазмы должны использоваться специально предназначенные технические средства и оборудование.

4.11. Все контейнеры с биологическими препаратами, независимо от стадии производства, должны быть идентифицированы с помощью правильно прикрепленных этикеток. Следует предотвращать перекрестную контаминацию с помощью некоторых или всех из перечисленных ниже мероприятий:

- изготовление и наполнение в отдельных зонах;
- отказ от одновременного производства разных препаратов, если нет эффективного разделения;
- использование воздушных шлюзов для передачи материалов, тяжелой вентиляции, смены одежды, тщательного мытья и деkontаминации оборудования;
- предотвращение риска контаминации в результате рециркуляции необработанного воздуха или вследствие случайного повторного поступления удаленного воздуха;
- использование «закрытых систем» производства;
- предупреждение образования аэрозолей (особенно при центрифугировании и смешивании);
- исключение передачи образцов патологического материала для испытаний в зоны, используемые для производства биологических препаратов;
- применение стерилизованных контейнеров или контейнеров с документально подтвержденной низкой микробной нагрузкой.

4.12. Для изготовления стерильных препаратов следует использовать зоны с повышенным давлением, но в специальных зонах, где работают с патогенными микроорганизмами, допустимо и пониженное давление. В целом, любые организмы, рассматриваемые как патогенные, следует обрабатывать в специально спроектированных зонах при пониженном давлении в соответствии с требованиями, касающимися данного препарата.

4.13. Для производственных зон должны быть специально предназначены устройства для обработки воздуха. Воздух при проведении операций, связанных с патогенными микроорганизмами, не должен рециркулировать, и, если организмы принадлежат к группе риска выше группы 2, воздух должен удаляться через стерилизующие фильтры, которые подлежат регулярной проверке.

4.14. Должны быть предусмотрены специальные системы деkontаминации стоков, когда в технологическом процессе используют инфицирующие и потенциально инфицирующие материалы.

4.15. Трубопроводы, вентили и вентиляционные фильтры должны быть надлежащим образом спроектированы для облегчения очистки и стерилизации. Вентили на ферментерах должны быть такими, чтобы их можно было полностью стерилизовать паром. Воздушные фильтры должны быть гидрофобными и должны пройти валидацию для предназначенного использования.

4.16. Небольшие запасы веществ, которые будут измеряться или взвешиваться во время технологического процесса (например, буферы), можно хранить в производственной зоне при условии, что они не будут возвращены в общий запас. Напротив, сухие материалы, используемые для приготовления буферов, питательных сред и т.д., следует взвешивать и растворять в отдельной зоне вне чистых и асептических зон, чтобы свести к минимуму контаминацию препарата частицами.

## **5. Животные: содержание и уход**

5.1. Для производства и контроля ряда биологических препаратов используются животные. Животных следует размещать в отдельных зданиях с самостоятельной вентиляционной системой. Конструкция этих зданий и материалы, используемые при их строительстве, должны быть такими, чтобы помещения можно было легко содержать в чистоте, обеспечивая гигиенические условия, отсутствие насекомых и паразитов. Должны быть предусмотрены изолированные помещения для содержания в карантине вновь поступающих животных, а также для хранения кормов при отсутствии паразитов. Должны быть предусмотрены комнаты для инокуляции животных, которые необходимо отделять от комнат, в которых содержатся трупы животных. Важно иметь оборудование для дезинфекции клеток, при возможности паром, и мусоросжигатель для уничтожения мусора и трупов животных.

5.2. Следует постоянно контролировать и регистрировать состояние здоровья животных, служащих для получения исходного сырья и используемых для контроля качества и проведения испытаний безопасности. Персонал, занятый обслуживанием помещений для животных, должен быть обеспечен специальной одеждой, средствами для переодевания и принятия душа. Если для производства или контроля качества биологических препаратов используют обезьян, то необходимо придерживаться специальных правил, изложенных в пересмотренных Требованиях к биологическим веществам (Требования, предъявляемые к оральной полиомиелитной вакцине).

## **6. Производство**

6.1. Для всех производственных операций должны существовать отвечающие современным требованиям стандартные рабочие методики.

6.2. Спецификации на исходное сырье должны содержать подробное описание его источника, происхождения, способа производства и методов контроля, в частности, микробиологического, с целью гарантии его пригодности для использования. Разрешение на реализацию готовой продукции зависит от удовлетворительных результатов, полученных при испытаниях исходного сырья.

6.3. Среды и культуры следует вводить в ферментеры и другие емкости в тщательно контролируемых условиях для предотвращения контаминации. Необходимо убедиться в том, что емкости при внесении культур соединены правильно.

6.4. По возможности, среды следует стерилизовать по месту использования (*in situ*). При возможности, должны использоваться стерилизующие фильтры на линии при обычном добавлении в ферментеры газов, сред, кислот, щелочей, пеногасителей и т. д.

6.5. Особое внимание должно быть уделено валидации способов стерилизации.

6.6. Если в процессе производства осуществляется инаktivация, то следует принимать меры, позволяющие избежать риска перекрестной контаминации между обработанной и необработанной продукцией.

6.7. Для хроматографии используется самое различное оборудование; как правило, такое оборудование должно быть специально предназначено для очистки какого-либо одного препарата, и его следует стерилизовать или подвергать санитарной обработке после производства каждой серии. При повторном применении того же оборудования на той же или какой-либо другой стадии технологического процесса могут возникнуть затруднения, связанные с деконтаминацией и очисткой. Должен быть установлен срок эксплуатации колонок и способ стерилизации. Особое внимание должно быть уделено контролю микробиологической нагрузки и эндотоксинов.

## **7. Маркировка**

7.1. Все препараты должны быть четко идентифицированы с помощью этикеток. Используемые этикетки должны оставаться постоянно прикрепленными к первичным упаковкам при любых условиях хранения таким образом, чтобы оставалось незакрытое этикеткой место, позволяющее осматривать содержимое. Если первичная упаковка не приспособлена для маркировки (например, капиллярная трубка), то она должна находиться в маркированной вторичной упаковке.

7.2. Информация, приводимая на этикетке первичной упаковки и на этикетке вторичной упаковки, должна быть утверждена национальным уполномоченным органом по контролю.

7.3. На этикетке первичной упаковки должны быть приведены:  
- наименование лекарственного препарата;

- перечень активных ингредиентов и количество каждого из них, а также содержимое нетто, например, количество доз, масса или объем;
- номер серии или окончательной партии, присвоенный изготовителем;
- дата окончания срока годности;
- рекомендуемые условия хранения или необходимые меры предосторожности при обращении;
- указания по применению, а также возможные предупреждения и меры предосторожности;
- природа и количество любого вещества, использовавшегося при приготовлении данного биологического препарата, которое может вызвать побочное действие у некоторых реципиентов;
- название и адрес производителя или компании и/или лица, ответственного за размещение препарата на рынке.

7.4. На этикетке вторичной упаковки в дополнение к сведениям, приведенным на этикетке первичной упаковки, должны быть указаны, по меньшей мере, природа и количество любого консерванта или добавки к препарату.

7.5. Каждая упаковка должна быть снабжена листком-вкладышем, содержащим инструкцию по применению данного препарата с указанием любых противопоказаний или возможных побочных эффектов.

## **8. Протоколы производства серии и протоколы распределения**

8.1. Протоколы производства систематически изготавливаемых серий должны обеспечивать подробную регистрацию процесса производства каждой серии биологического препарата и свидетельствовать, что эта серия была произведена, испытана, расфасована в упаковки и распределена в соответствии с методиками, включенными в регистрационное досье.

8.2. Для каждой серии биологического препарата должен быть подготовлен отдельный протокол производства, содержащий следующую информацию:

- наименование и дозировку препарата;
- дату производства;
- идентификационный номер серии;
- полный процесс приготовления препарата, включая указание полевой культуры или исходного сырья;
- номер серии каждого компонента, используемого при приготовлении;
- выходы продукции на различных стадиях производства серии;
- должным образом подписанный протокол каждого этапа, принятые меры предосторожности и особые наблюдения при производстве серии;

- протоколы всех испытаний в процессе производства и полученные результаты;
- образец этикетки;
- указание использованных упаковочных материалов, первичных упаковок и укупорочных элементов;
- датированную подпись эксперта, утвердившего производственные операции;
- аналитический отчет, датированный и подписанный ответственным экспертом, в котором указано, соответствует ли серия спецификациям, описанным в стандартной рабочей методике, зарегистрированной национальным уполномоченным органом по контролю;
- протокол решения относительно разрешения на реализацию или отбраковки серии отделом контроля качества и, в случае отбраковки, акт об уничтожении или утилизации.

8.3. Форма протокола должна быть утверждена национальным уполномоченным органом по контролю. Протоколы должны храниться не менее двух лет после окончания срока годности серии или партии биологического препарата и в любое время быть доступны для проверки национальным уполномоченным органом по контролю.

8.4. Протоколы должны позволять проследить все этапы производства и испытаний серии и включать протоколы стерилизации всей аппаратуры и материалов, применявшихся при производстве. Протоколы распределения должны храниться таким образом, чтобы можно было при необходимости быстро осуществить отзыв любой отдельной серии продукции.

## **9. Обеспечение качества и контроль качества**

9.1. Отдел обеспечения качества и/или отдел контроля качества должны выполнять следующие основные обязанности:

- составлять подробные инструкции по каждому испытанию и анализу;
- обеспечивать адекватные идентификацию и разделение проб для испытаний с целью предотвращения путаницы и перекрестной контаминации;
- обеспечивать контроль окружающей среды и валидацию оборудования таким образом, чтобы можно было оценить соответствие условий производства;
- разрешать или, при необходимости, отбраковывать сырье и промежуточную продукцию;
- разрешать или отбраковывать упаковочные и маркировочные материалы, а также первичные упаковки, в которые должны быть помещены лекарства;
- разрешать реализацию или отбраковывать каждую серию готовой продукции;



- оценивать соответствие условий хранения сырья, промежуточной продукции и готовых биологических препаратов;
- оценивать качество и стабильность готовых препаратов и, при необходимости, сырья и промежуточной продукции;
- устанавливать даты окончания срока годности с учетом обособованного периода хранения при установленных условиях;
- устанавливать и, при необходимости, пересматривать методики контроля и спецификации;
- нести ответственность за экспертизу возвращенных препаратов, чтобы определить, следует ли эти препараты разрешить для реализации, переработать или уничтожить; должны сохраняться соответствующие протоколы о распределении таких препаратов.

9.2. Лаборатория контроля качества производителя должна быть отделена от производственной зоны и, в идеале, находиться в отдельном здании. Контрольная лаборатория должна быть достаточно большой, спроектированной и оборудованной таким образом, чтобы служить самостоятельной единицей с достаточными условиями для хранения документов и образцов, подготовки протоколов и осуществления необходимых испытаний.

9.3. Особенно важную роль в обеспечении постоянно соответствующего качества биологических препаратов играет контроль в процессе производства. Испытания, которые являются решающими для контроля качества, но не могут быть осуществлены по отношению к готовой продукции, следует осуществлять на соответствующей стадии технологического процесса.

9.4. Проведение всех качественных и количественных испытаний, перечисленных в спецификациях на исходное сырье, может быть заменено системой сертификатов, выдаваемых производителем исходного сырья, при условии, что:

- у производителя надежная репутация;
- производитель подвергается регулярному аудиту;
- по меньшей мере, одно специфичное испытание идентичности проводится производителем готовой продукции.

9.5. Образцы промежуточной и готовой продукции должны храниться в достаточном количестве и при соответствующих условиях хранения, чтобы обеспечить возможность повторного или подтверждающего контроля серии. Однако контрольные образцы определенного исходного сырья, например, компонентов питательных сред, сохранять необязательно.

9.6. При некоторых операциях требуется непрерывный контроль данных в процессе производства, например, контроль и регистрация физических параметров во время ферментации.

9.7. Необходимо уделить особое внимание требованиям контроля качества, возникающим при производстве биологических препаратов методом непрерывного культивирования.

# **Руководство по обеспечению качества фармацевтических и биологических препаратов, полученных с помощью технологии рекомбинантной ДНК**

1. Введение
  2. Общие положения
  3. Сфера действия руководства
  4. Контроль исходного сырья
  5. Производственный контроль
  6. Характеристика нерасфасованной продукции
  7. Рутинный контроль готовой лекарственной формы
  8. Стандартные образцы
  9. Доклиническая оценка безопасности
- Ссылки  
Дополнение  
Разъяснение терминов

## **1. Введение**

Данное руководство касается обеспечения качества фармацевтических и биологических препаратов, полученных с помощью технологии рекомбинантной ДНК (г-ДНК) и предназначенных для человека.

Отдельные страны могут пожелать использовать этот документ для разработки своих собственных национальных руководств или требований к препаратам, полученным с помощью технологии г-ДНК. Он не распространяется на контроль генетически модифицированных живых микроорганизмов, например, живых вакцин, которые предназначены для непосредственного введения людям.

Цель настоящего документа состоит в том, чтобы указать:

- соответствующие способы производства и испытания препаратов, полученных с помощью технологии г-ДНК;
- сведения, касающиеся препаратов, полученных с помощью технологии г-ДНК, которые производитель должен представить при подаче в национальные уполномоченные органы по контролю заявок на разрешение клинических испытаний и получение разрешения на продажу.

Известно, что технология г-ДНК - быстро развивающаяся отрасль, следовательно, важно применять гибкий подход к контролю этих препаратов, позволяющий изменять требования к ним, исходя из накопленного опыта их производства и использования, а также дальнейшего развития новых технологий. Поэтому данный документ заменяет руководство, опубликованное в 1983 г., чтобы создать современную и научно обосно-

ванную базу для производства и контроля лекарственных средств, получаемых с помощью новых биотехнологических методов.

## 2. Общие положения

Успехи в области молекулярной генетики и химии нуклеиновых кислот сделали возможными идентификацию генов, кодирующих биологически активные белки, их детальный анализ, перенос из одного организма в другой и экспрессию в контролируемых условиях в целях интенсивного синтеза полипептидов, которые они кодируют. Любой ген характеризуется специфической нуклеотидной последовательностью каждой цепи молекулы двухцепочечной ДНК. Когда эти цепи расплетаются, каждая из них становится матрицей для синтеза комплементарной копии, что обеспечивает точное воспроизводство генов при сохранении линейной последовательности четырех мононуклеотидов. Процесс расшифровки генетической информации синтеза продукта гена протекает в две стадии: (I) сначала происходит транскрипция кодирующей цепи ДНК в информационную РНК (иРНК), (II) затем осуществляется трансляция информации, которую несет молекула иРНК в полипептид. В настоящее время возможно конструировать гены, которые кодируют модифицированные продукты, обладающие повышенной биологической активностью и/или менее выраженными нежелательными характеристиками, а также вещества, обладающие совершенно новыми свойствами.

Природный ген или искусственно полученную нуклеотидную последовательность, которые кодируют определенный продукт, можно размножить путем внедрения ДНК в подходящий вектор. Для этой цели используют высокоспецифичные рестрикционные эндонуклеазы (т.е. ферменты, которые разрезают векторную ДНК в строго определенных участках) и лигазы (которые сшивают ген-вставку с вектором), после чего этот рекомбинантный вектор вводят в подходящий организм-хозяин. Затем можно отобрать отдельные клоны, несущие желаемый ген, и размножить их путем крупномасштабного культивирования, чтобы обеспечить эффективный синтез желаемого продукта гена. Факторы, влияющие на экспрессию чужеродных генов, введенных в новую клетку-хозяин, весьма сложны, и важной задачей проводимых в настоящее время исследований является эффективная, контролируемая и точная экспрессия стабильных клонированных последовательностей ДНК.

В настоящее время многие из использующихся векторов являются бактериальными плазмидами, и клонирование генов во многих случаях проводится на клетках прокариотов. Вместе с тем разработаны и иногда уже используются для производства другие клеточные системы вектор/хозяин-эукариот, включая дрожжи или непрерывно размножающиеся (трансформированные) линии клеток млекопитающих или насекомых. Некоторые исследователи считают, что использование в качестве хозяев

клеток животного происхождения имеет явное преимущество по сравнению с применением бактериальных систем. Такие клетки позволяют, например, модифицировать продукт гена посредством добавления углеводных групп, что может происходить в естественных условиях в отношении белков млекопитающих. При использовании клеток животных также более вероятен правильный процесс и секреция продукта гена в культуральную среду, что позволяет обойтись без разрушения клеток и тем самым снижает вероятность контаминации продукта гена белками клетки-хозяина. С другой стороны, использование клеток животных в качестве хозяев связано со специфическими проблемами безопасности (см. ниже).

Некоторые факторы могут оказать неблагоприятное воздействие на качество, безопасность и эффективность продуктов, получаемых с помощью технологии г-ДНК, что требует особого внимания, как указано в последующих параграфах.

Продукты, кодируемые природными генами, экспрессированными в чужеродных клетках, могут структурно, биологически и иммунологически отличаться от своих естественных аналогов. Такие различия могут возникать на генетическом, посттранскрипционном или посттрансляционном уровнях, а также в процессе производства и/или очистки.

Кроме того, продукты, полученные с помощью технологии г-ДНК, могут содержать потенциально опасные контаминанты, которые в норме отсутствуют в продуктах-эквивалентах, полученных с помощью традиционных способов, и поэтому процесс очистки должен обеспечивать их удаление. К таким контаминантам относятся эндотоксины в продуктах, синтезированных в бактериальных клетках, а также клеточная ДНК и вирусы в продуктах, полученных из клеток животного происхождения. Контаминация нуклеиновой кислотой из трансформированных клеток млекопитающих представляет особую опасность в связи с возможным присутствием потенциально онкогенной ДНК. Выбор технологии производства повлияет, несомненно, на природу и масштаб возможной контаминации.

Масштабирование лабораторных технологий до процессов, пригодных для крупносерийного производства, может значительно повлиять на качество продукции и поэтому имеет самое непосредственное значение для контроля и испытаний. Случайная вариабельность культуры во время производства может привести к изменениям, благоприятствующим экспрессии других генов в системе вектор-хозяин или вызывающим нарушение полипептидного состава продукта. Такие изменения могут приводить к снижению выхода продукта и/или к количественным и качественным отличиям имеющихся в нем примесей. Аналогичные соображения касаются и производства, основанного на использовании культуры перевиваемых клеток. Следовательно, необходимы процедуры, обеспечивающие постоянство как производственных условий, так и качества готового препарата.

### 3. Сфера действия руководства

Данное руководство охватывает следующие три основные области:

1. Контроль исходного сырья, включая основополагающие данные как о клетках-хозяевах, так и о источнике, природе и нуклеотидной последовательности гена, использованного для производства.
2. Контроль производственного процесса.
3. Контроль готового препарата.

В этом отношении продукты г-ДНК аналогичны биологическим препаратам, полученным с помощью традиционных методов, таким как бактериальные и вирусные вакцины, для которых достаточный контроль исходного сырья и процедуры производства так же необходимы, как и для готового препарата. Поэтому в данном руководстве особое внимание обращено на контроль в процессе производства, осуществляемый для обеспечения безопасности и эффективности препарата, а также на всестороннюю характеристику самого готового препарата. Также важна валидация определенных аспектов производственного процесса, таких как способность процедуры очистки удалять нежелательные вещества, например ДНК.

Требования, относящиеся к предприятиям, на которых производят биологические препараты, (например, пересмотренные Требования к биологическим препаратам) применимы и к предприятиям, где получают препараты, которые являются производными г-ДНК; к этим препаратам применимы и общие требования к контролю качества биологических препаратов. Поэтому необходимо уделять должное внимание качеству всех реагентов, используемых в процессе производства, включая компоненты среды ферментации. В случае применения добавок животного происхождения (например, телячьей сыворотки) следует доказать, что в них отсутствуют посторонние агенты. Нежелательно использовать в производстве любые агенты, которые вызывают у некоторых людей аллергические реакции, например, пенициллин или другие б-лактамные антибиотики. Многие из общих требований к контролю качества биологических препаратов, такие как определение активности, испытания на повышенную токсичность, пирогенность, стабильность и стерильность, применимы также и к препаратам, полученным с помощью технологии г-ДНК.

Хотя нижеизложенные правила следует считать универсальными, контроль качества отдельных препаратов может быть связан со специфическими проблемами. Поэтому вопросы производства и контроля качества каждого препарата необходимо тщательно рассматривать в индивидуальном порядке, полностью учитывая все специфические особенности. Более того, правила, применяемые для препарата, должны учитывать клиническое использование, для которого препарат предназначен. Так, препарат, который должен применяться многократно в течение дли-

тельного времени или в больших дозах, нуждается, очевидно, в тщательных испытаниях на наличие даже следовых количеств контаминантов с антигенными свойствами. Однако вполне оправдано применение иных критериев в отношении препаратов, предназначенных только для однократного введения, но по жизненным показаниям.

Используемый в данном руководстве термин «нерасфасованная продукция» относится к рассматриваемому веществу, прошедшему очистку, но еще не ставшему готовой продукцией.

## **4. Контроль исходного сырья**

### ***4.1. Вектор экспрессии и клетки-хозяева***

Необходимо привести описание клеток-хозяев, их источника и истории, а также вектора экспрессии, использованных в производстве. Это описание должно включать подробное изложение происхождения и идентичности клонированного гена, а также конструкции, генетики и структуры вектора экспрессии. Следует представить объяснения, касающиеся источника и функций составных частей вектора, таких как репликаторы, промоторы или маркеры резистентности к антибиотикам, а также данные рестрикционного картирования, указывающие, по меньшей мере, сайты, использованные для конструирования вектора.

Необходимо представить подробное описание способа введения вектора в клетки-хозяева и состояния вектора внутри этих клеток, т.е. интегрирован он или же находится вне хромосом, а также указать количество копий. Должна быть документально подтверждена генетическая стабильность комбинации хозяин-вектор.

### ***4.2. Последовательность клонированного гена***

Следует описать нуклеотидную последовательность гена-вставки и фланкирующих регуляторных областей вектора экспрессии. Необходимо четко установить все имеющие значение экспрессированные последовательности.

### ***4.3. Экспрессия***

Необходимо подробно описать меры, принятые для стимуляции и контроля экспрессии клонированного гена в клетках-хозяевах в процессе производства.

## **5. Производственный контроль**

### ***5.1. Рабочий банк клеток***

Производство препарата с помощью технологии г-ДНК должно быть основано на системе посевных культур, включающей рабочий банк клеток, полученный из главной посевной культуры. Для получения главной

посевной культуры необходимо клонировать клетку-хозяина, содержащую вектор экспрессии. Во время получения посевной культуры никакие манипуляции с другими клеточными линиями не должны проводиться в тех же лабораторных помещениях или теми же сотрудниками.

Необходимо представить полные сведения о происхождении, разновидности, хранении и вероятной длительности жизни посевного материала при ожидаемой скорости его использования. Следует также предоставить данные, касающиеся стабильности системы экспрессии хозяин-вектор посевных клеток в установленных условиях хранения и восстановления жизнедеятельности. Необходимо полностью охарактеризовать новые посевные культуры и установить критерии их приемлемости.

В случае использования в производстве клеток высших эукариотов для установления подлинности посевных клеток полезны отличительные клеточные маркеры, такие как специфические изоэнзимы или иммунологические особенности. Необходимо получить и сообщить сведения об онкогенности перевиваемых клеточных линий. При использовании культур микробов необходимо описать специфические фенотипические признаки, которые могут послужить основой для идентификации.

Нуклеотидная последовательность ДНК клонированного гена обычно должна быть подтверждена на стадии главной посевной культуры. Однако в некоторых случаях, например, если в геном перевиваемой клеточной линии вставлено множество копий, может оказаться нецелесообразным определять последовательность клонированного гена на этой стадии. При таких обстоятельствах информативными могут быть саузерн-блоттинг общей клеточной ДНК, нозерн-блоттинг транскриптов, содержащих последовательности продукта, или определение последовательности РНК, на которой синтезируется продукт; кроме того, особое внимание необходимо обратить на характеристику готового препарата.

Следует предоставить доказательства того, что в посевной культуре отсутствуют инфицирующие бактерии, микоплазмы, грибы, вирусы и, в соответствующих случаях, потенциально онкогенные посторонние агенты. Особое внимание следует обратить на вирусы, которые обычно контаминировать те виды животных, от которых получены клеточные линии. Крайне желательно, чтобы посевные культуры были свободны от всяких посторонних агентов. Однако следует отметить, что в некоторых клеточных линиях содержатся эндогенные вирусы, например ретровирусы. Испытания, с помощью которых можно выявлять такие микроорганизмы, необходимо проводить в различных условиях, которые, как известно, вызывают их индукцию; необходимо отчитываться о результатах этих испытаний. Необходимо представить доказательства того, что с помощью методов очистки, используемых в производстве, инактивируются и/или удаляются специфические контаминанты, являющиеся эндогенными агентами главной посевной культуры или частью вектора.

### **5.2. Производство на уровне определенного пассажира**

Должны быть детально описаны методики и материалы, используемые как для выращивания клеток, так и для индукции выработки продукта. В отношении каждого производственного цикла следует представить данные о степени и природе любой микробной контаминации культуральных флаконов непосредственно перед сбором. Необходимо установить допустимые пределы такой контаминации и указать чувствительность методов, применяемых для ее выявления.

Следует привести данные о стабильности условий ферментации и роста культур, а также о сохранении уровня выхода продукта. Необходимо установить критерии отбраковки серий культуры. Максимальное число удвоений клеточной популяции или уровни пассажей, разрешенные во время производства, должны быть четко определены на основании сведений о стабильности системы вектор/клетки-хозяева при серийном субкультивировании вплоть до и сверх того уровня, который используется при производстве.

Необходимо проверять характеристики системы вектор/клетки-хозяева в конце производственных циклов, для чего может быть полезна подробная информация о количестве копий плазмиды и степени сохранности вектора экспрессии внутри клетки-хозяина, а также данные рестрикционного картирования вектора, содержащего ген-вставку. Следует определить нуклеотидную последовательность вставки, кодирующей г-ДНК-продукт, когда это целесообразно (см. раздел 5.1), по меньшей мере, один раз после полномасштабного культивирования для каждой главной посевной культуры. Если вектор представляет собой множество копий, интегрированных в геном клетки-хозяина, непосредственное подтверждение последовательности г-ДНК может оказаться трудным. В таких случаях необходимо рассмотреть вопрос о выделении и определении последовательности кодирующей продукт иРНК, нозерн-блоттинге связанных с продуктом транскриптов или саузерн-блоттинге общей ДНК.

### **5.3. Производство с использованием перевиваемых культур**

Как рекомендовано в разделе 5.2, следует подробно описать все методики и материалы, используемые для выращивания культуры клеток и индукции выработки продукта. Кроме того, особое внимание необходимо уделить методикам, используемым при контроле в процессе производства. Контроль следует проводить на всем протяжении жизненного цикла культуры, хотя частота и тип требуемого контроля зависят от природы системы-продуцента и самого продукта.

Следует установить молекулярную целостность экспрессируемого гена, а также фенотипическую и генотипическую характеристики клетки-хозяина после длительного культивирования. Необходимо также представить данные, показывающие, что колебания выхода продукта не превышают установленных пределов. Пригодность сборов для дальнейшей



обработки необходимо четко увязать с графиком контроля; потребуется также дать ясное определение понятия «серия» продукта, предназначенная для дальнейшей обработки. Следует также установить критерии отбраковки сборов или прекращения культивирования клеток. Нужно проводить регулярные испытания на микробную контаминацию в соответствии со стратегией сбора.

Необходимо установить максимальный период культивирования перевиваемых клеток, основанный на сведениях о стабильности системы и постоянстве качества продукта во время и после окончания этого периода. При длительном культивировании перевиваемых клеток следует проводить полную повторную оценку клеточной линии и продукта с интервалами, установленными на основании сведений о стабильности системы вектор/клетка-хозяин и характеристиках продукта.

#### **5.4. Очистка**

Необходимо подробно описать методы, используемые для сбора, экстракции и очистки продукта. Особое внимание следует обратить на элиминацию вирусов, нуклеиновых кислот и нежелательных антигенных веществ.

При применении методов, включающих аффинную хроматографию с использованием биологических материалов, таких как моноклональные антитела, необходимо принять соответствующие меры, гарантирующие, что эти материалы или любые другие возможные контаминанты, появляющиеся вследствие их использования, например, посторонние вирусы, не оказывают неблагоприятного воздействия на безопасность готового препарата.

Необходимо тщательно изучить способность процедуры очистки удалять ненужные, имеющие отношение к продукту или клеткам-хозяевам белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, вирусы или другие примеси, включая компоненты среды и нежелательные химические вещества, вводимые во время самого процесса очистки; следует оценить и воспроизводимость процесса очистки. Данные, полученные при валидационном изучении процедур очистки, могут потребоваться для того, чтобы продемонстрировать удаление ДНК или вирусов, как на каждой стадии очистки, так и в целом. При таких опытно-промышленных исследованиях необходимо проводить испытания с использованием тщательно подобранной группы вирусов, обладающих диапазоном физико-химических характеристик, которые репрезентативны для потенциальных контаминирующих вирусов, или с радиоактивно меченной ДНК, специально добавленных к неочищенному препарату («spiking»). Результаты этих исследований покажут теоретически возможную степень удаления таких контаминантов во время очистки. Следует показать, что используемые процессы инактивации вирусов эффективны и не снижают качества данного препарата.

## 6. Характеристика нерасфасованной продукции

Необходимо установить подлинность, чистоту, активность и стабильность нерасфасованной продукции. Вид испытания и ожидаемая степень чистоты будут зависеть от нескольких факторов, включая характер и предполагаемую область применения препарата, метод производства и очистки, а также опыт производства нескольких партий продукции.

### *6.1. Характеристика очищенной активной субстанции*

Весьма важна точная характеристика активной субстанции химическими, физическими и биологическими методами. Особое внимание следует обратить на использование широкого ряда аналитических методик, основывающихся на различных физико-химических свойствах конкретной молекулы (размер, заряд, изоэлектрическая точка, аминокислотный состав и гидрофобность). Может также потребоваться проведение соответствующих испытаний для того, чтобы установить, что данный препарат имеет желаемую структуру и агрегатное состояние. Пригодные для этих целей методы включают электрофорез в полиакриламидном геле, изоэлектрофокусировку, гель-хроматографию, хроматографию с обращенной фазой, ионообменную хроматографию, гидрофобную хроматографию и аффинную хроматографию, пептидное картирование, аминокислотный анализ, нефелометрию и ультрафиолетовую спектрофотометрию. Ценную информацию можно получить с помощью кругового дихроизма и других спектроскопических методик.

Где это уместно и возможно, свойства продукции следует сравнить с со свойствами молекул природного происхождения.

Необходимо представить доказательства того, что продукция обладает ожидаемой биологической активностью, которая должна соответствовать ожидаемой величине; активность продукции следует определять в соответствующих единицах. Кроме того, особое значение имеет определение удельной активности (т. е. числа единиц активности в единице массы) высокоочищенного вещества.

Необходимо получить достаточную информацию об аминокислотной последовательности препарата. Требуемая степень подтверждения последовательности будет зависеть от результатов других испытаний, используемых для характеристики продукции. Для некоторых целей может оказаться достаточным частичное определение последовательности и пептидное картирование, для других может быть необходимо полное определение последовательности. Следует обратить внимание на возможное присутствие N-концевого метионина, сигнальной или лидерной последовательности и других возможных N- и C-концевых модификаций (таких, как ацетилирование, амидирова-

ние или частичное расщепление экзопептидазами). Необходимо идентифицировать и соответствующим образом охарактеризовать другие посттрансляционные модификации, например гликозилирование. Особое внимание следует уделить тому, что такие модификации обычно отличаются от модификаций, обнаруженных у природных аналогов, и могут влиять на биологические, фармакологические и иммунологические свойства продукции.

## **6.2. Чистота**

Необходимо представить данные о контаминантах, присутствующих в данной продукции, включая оценку их максимальных уровней. Следует установить степень контаминации, которая считается приемлемой, и критерии отбраковки производственной серии. Важно, чтобы методы, используемые для доказательства чистоты, основывались на максимально широком диапазоне физико-химических свойств препарата. Следует обратить внимание на методы, позволяющие выявлять контаминацию вирусами, нуклеиновыми кислотами и другими нежелательными материалами, источником которых служат клетки-хозяева или сам продукт, а также веществами, которые могут быть добавлены во время производства или на стадии очистки. Необходимо установить предельно допустимое содержание всех обнаруживаемых примесей, которые следует идентифицировать и соответствующим образом характеризовать.

Вещества, предназначенные для многократного введения или введения в больших дозах, следует проверять на отсутствие следовых количеств антигенных компонентов и связанных с препаратом примесей, таких как агрегаты или продукты распада, которые могут контаминировать готовый препарат, а также установить точные верхние пределы этих контаминантов. Для выявления контаминирующих антигенов можно использовать такие методы, как иммуноблоттинг, радиоиммунный и иммуноферментный анализы с использованием высокоаффинных антител, полученных против данного продукта, лизатов клеток-хозяев, соответствующих субклеточных функций и составных частей культуральной среды. Ввиду того, что результаты выявления антигенов будут ограничены специфичностью и чувствительностью используемых антисывороток, эти иммунологические испытания будут дополнять, но не заменять другие методы, такие как анализ окрашенных электрофореграмм, полученных с помощью электрофореза в полиакриламидном геле с доденилсульфатом натрия. Сыворотки пациентов, получивших большие или повторные дозы препарата во время клинических испытаний, необходимо проверить на наличие антител как к контаминирующим антигенам, так и к самому препарату.

## **7. Рутинный контроль готовой лекарственной формы**

Очевидно, что не все вышеописанные испытания необходимо проводить в отношении каждой серии готовой лекарственной формы препарата. Одни испытания требуются только для установления обоснованности или приемлемости процедуры, тогда как с помощью других можно проверять ограниченное число серий препарата для того, чтобы установить стабильность процесса производства. Таким образом, необходимо всесторонне проанализировать первые серии, полученные с помощью данного технологического процесса, с тем чтобы установить постоянство качества продукции с точки зрения подлинности, чистоты и активности; после того как будет установлена стабильность готовой лекарственной формы, может оказаться целесообразным применение более ограниченного набора испытаний, как описано ниже.

### ***7.1. Постоянство качества продукции***

Приемлемое число, например пять, последовательно выпущенных серий готовой лекарственной формы следует охарактеризовать как можно полнее с целью определения постоянства состава препарата. Необходимо отмечать любые отличия одной серии от другой. Результаты таких исследований должны быть использованы в качестве основы для спецификации на данный препарат.

### ***7.2. Подлинность***

Каждую серию готовой лекарственной формы необходимо испытать с помощью ряда методов, использованных для характеристики очищенной активной субстанции, чтобы подтвердить подлинность препарата. Однако конкретные испытания, адекватно характеризующие тот или иной отдельный препарат от серии к серии, зависят как от природы препарата, так и от способа производства. В зависимости от результатов других испытаний подлинности потребуются последовательно проверить ряд N- и C-концевых аминокислот или использовать другие методы, такие как пептидное картирование.

### ***7.3. Чистота***

Необходимо определить чистоту каждой серии готовой лекарственной формы; чистота должна быть в установленных пределах. Для этого необходимо провести испытания на ДНК клеток-хозяев (например, гибридизационный анализ иммобилизированной ДНК-контаминанты с использованием соответствующих зондов) в отношении каждой серии препарата, приготовленной на перевиваемых линиях клеток млекопитающих (трансформированные линии клеток); следует установить точные значения верхних пределов содержания ДНК в препарате. Теоретически возможные опасности, связанные с трансформирующей ДНК из клеточ-

ных субстратов, можно свести к минимуму путем общего снижения содержания контаминирующей нуклеиновой кислоты. Необходимо также анализировать на ДНК каждую серию препарата, полученного на других эукариотических клетках, и установить допустимые пределы содержания ДНК до тех пор, пока не будут получены дальнейшие сведения, касающиеся безопасности данного препарата. В случае целесообразности с точки зрения качества и безопасности данного препарата следует испытать его на ДНК прокариотических систем экспрессии.

Препараты, предназначенные для применения в течение длительного времени или в больших дозах, следует проверить с помощью достаточно чувствительных методов на остаточное содержание клеточных белков и установить точное значение верхних пределов их концентрации.

#### **7.4. Активность**

Активность каждой серии готовой лекарственной формы следует устанавливать, используя, по возможности, соответствующий национальный или международный стандартный образец, откалиброванный в единицах биологической активности. При отсутствии таких препаратов для стандартизации можно применять утвержденный лабораторный стандартный образец.

Если проведено достаточное число исследований по определению корреляции между результатами физико-химических или биологических испытаний *in vitro* и данными биологических испытаний *in vivo*, показавших, что оценки, основанные на тестах *in vitro*, достаточно точны и правильны, требования к биологическим испытаниям *in vivo* можно сделать менее строгими.

### **8. Стандартные образцы**

Результаты исследований, описанных в разделах 6 и 7, будут использованы для составления окончательных спецификаций на препарат.

Подходящую серию препарата, предпочтительнее ту, что прошла клиническое испытание, необходимо полностью охарактеризовать в отношении химического состава, чистоты и биологической активности, включая, где это возможно, полную аминокислотную последовательность; ее следует хранить для использования в качестве химического и биологического стандартного образца. При необходимости, свойства этой серии следует сравнить со свойствами высокоочищенного препарата, состоящего из природных молекул.

### **9. Доклиническая оценка безопасности**

Главной целью доклинической оценки безопасности является выяснение того, могут ли новые лекарственные средства вызывать непред-

виденные и нежелательные эффекты. Следует отметить, однако, что классические испытания безопасности и токсикологические исследования, рекомендованные для химических лекарственных средств, могут быть лишь частично пригодны для определения безопасности препаратов, полученных с помощью технологии г-ДНК. Это создает особые проблемы, касающиеся испытаний токсичности на животных, и при оценке безопасности таких препаратов необходимо будет принимать во внимание большое число факторов. Так, некоторые белки, например интерфероны, обладают высокой видовой специфичностью, и поэтому белок человека фармакологически гораздо более активен при введении людям, чем при введении тем или иным животным. Кроме того, аминокислотные последовательности белков человека часто будут значительно отличаться от последовательности естественных аналогов других биологических видов, это же относится и к углеводным группам. Белки человека зачастую вызывают иммунный ответ у животных, который может в конечном счете видоизменить биологическое действие белков и вызвать токсические эффекты вследствие образования иммунных комплексов. Такие эффекты, разумеется, мало что скажут о безопасности препарата, предназначенного для введения человеку.

В силу этих и других причин необходимо применять гибкий подход к доклинической оценке безопасности препаратов, полученных с помощью технологии г-ДНК. Несомненно, что большинство препаратов нужно будет подвергать определенным испытаниям на безопасность, однако решения о диапазоне испытаний, которые необходимо применять, следует принимать в индивидуальном порядке, консультируясь с национальным уполномоченным органом по контролю. При необходимости, для оценки действия препарата в соответствующем диапазоне доз при остром и хроническом воздействии следует применять широкий спектр биохимических, иммунологических, токсикологических и гистологических методов. Тем не менее необходимо всегда принимать во внимание приведенные выше соображения, касающиеся видовой специфичности и выработки антител. Если ожидаемая длительность исследования составляет более четырех недель, следует рассмотреть вопрос об использовании таких видов животных, у которых, как известно, вырабатываются низкие уровни антител к испытуемой субстанции.

*Объединенный сбор - bulk harvest:*

Гомогенная партия, полученная путем объединения отдельных сборов или лизатов, обработанных за один производственный цикл.

*Нерасфасованная продукция - bulk product:*

Продукция после очистки, но перед окончательным превращением в готовую лекарственную форму. Она получена из объединенного сбора, хранится в одной емкости и используется для приготовления готовой лекарственной формы.

*Производство с использованием перевиваемых культур - continuous culture production:*

Система, в которой не ограничено число пассажей или удвоений популяции клеток после начала производства препарата. Изготовитель должен установить строгие критерии прекращения производства.

*Готовая лекарственная форма - final dosage form:*

Окончательно оформленный препарат; он может быть лиофилизированным и содержать наполнители, в отношении которых следует предоставить доказательства того, что они не оказывают неблагоприятного воздействия на стабильность продукта.

*Рабочий банк клеток - manufacturer's working cell bank:*

Гомогенная суспензия посевного материала, полученная из банка (банков) главной посевной культуры на определенном уровне пассажа, расфасованная порциями в отдельные емкости с целью хранения. Все эти емкости во время хранения находятся в идентичных условиях; после взятия из хранилища их более не возвращают.

*Главная посевная культура - master seed lot:*

Гомогенная суспензия исходных клеток, уже трансформированных вектором экспрессии, содержащим желаемый ген, которая расфасована порциями в отдельные емкости с целью хранения. Все емкости во время хранения находятся в идентичных условиях; после взятия из хранилища их более не возвращают.

*Плаزمид - plasmid:*

Автономно реплицирующаяся, циркулярная, экстрахромосомная ДНК. Она обычно несет несколько генов, некоторые из которых кодируют резистентность к различным антибиотикам; такую резистентность часто используют для того, чтобы отличить организмы, содержащие эту плазмиду, от тех, которые не содержат ее.

*Производство на уровне определенного пассажа - production at finite passage:*  
Метод культивирования, охватывающий ограниченное число пассажей или удвоений популяции клеток, которое нельзя превышать во время производства.

*Вектор - vector:*

Участок ДНК, который может управлять своей собственной репликацией внутри клетки-хозяина, к которому можно прикреплять другие молекулы ДНК и, таким образом, амплифицировать их. Многие векторы являются бактериальными плазмидами, но в некоторых случаях вектор может быть интегрирован в хромосому клетки-хозяина после его введения в эту клетку и сохраняться в этой форме во время роста и размножения организма-хозяина.



# **Дополнительное руководство по производству исследуемых фармацевтических продуктов для клинических испытаний на людях**

## **1. Вводное примечание**

Юридический статус исследуемых фармацевтических препаратов, предназначенных для человека, отличается в различных странах; в некоторых из них (например, Германии, США и др.) такие препараты производятся и контролируются как «обычные» лицензированные фармацевтические препараты. Однако в большинстве других стран они не подпадают под действие законодательных и административных положений, регулирующих области инспектирования по соблюдению надлежащей производственной практики (GMP) и т. д.

Однако в руководстве по GMP Европейского Союза указано, что принципы GMP должны применяться при производстве таких препаратов, и руководство по GMP ВОЗ, согласно заявлению в разделе об общих положениях, также применимо к «приготовлению образцов для клинических испытаний».

## **2. Общие положения**

Настоящее руководство является дополнением как к руководству по GMP ВОЗ, так и к руководству по надлежащей клинической практике (GCP) испытаний фармацевтических препаратов. Применение принципов GMP к изготовлению исследуемых препаратов необходимо по нескольким причинам:

- Чтобы гарантировать постоянство между сериями и внутри серий исследуемого препарата и обеспечить таким образом надежность клинических испытаний.

- Чтобы гарантировать соответствие исследуемых продуктов и будущих промышленных продуктов и таким образом обеспечить применимость клинического испытания к эффективности и безопасности препарата, который поступит на рынок.

- Чтобы защитить субъектов клинических испытаний от некачественных продуктов, полученных в результате производственных ошибок (пропуск таких критических стадий, как стерилизация, контаминация и перекрестная контаминация, пересортица, ошибочная маркировка и т.д.) или из-за недостаточного качества исходного сырья и материалов первичной упаковки.

- Чтобы задокументировать все изменения в производственном процессе.

В этой связи очень важен выбор соответствующей дозированной формы для клинических испытаний. Хотя признано, что на ранних этапах исследований лекарственная форма может существенным образом отличаться от окончательной (например, капсула вместо таблетки), на основной III фазе изучения она должна быть такой же, как планируемая для промышленного производства; в противном случае эти клинические испытания не будут надежно удостоверять ни эффективность, ни безопасность препарата, поступающего на рынок.

Если есть значительная разница в лекарственных формах на стадиях клинических испытаний и выхода на рынок, необходимо представить в регистрационные уполномоченные органы данные, демонстрирующие, что окончательная лекарственная форма эквивалентна по биодоступности и стабильности той, что использовалась при клинических испытаниях. Окончательные способы производства должны быть подвергнуты ревалидации при внесении изменений в процессы, при масштабировании, переносе на другие производственные участки и т. д.

Данное приложение особенно касается тех аспектов практики, которые могут быть различными для исследуемых препаратов, обычно производящихся не по установившемуся порядку, а также с возможно неполной характеристикой препарата на начальных фазах клинического изучения.

### **3. Словарь специальных терминов**

Приведенные ниже определения применяются только к терминам, использованным в данном руководстве. Они могут иметь разные значения в других контекстах.

#### *Клиническое испытание - clinical trial*

Любое систематическое изучение фармацевтического продукта для человека на пациентах или других добровольцах с целью обнаружения или подтверждения эффектов и/или определения любых побочных явлений для исследуемых продуктов, и/или для изучения их абсорбции, распределения, метаболизма и выделения, чтобы удостовериться в их эффективности и безопасности.

Клинические испытания обычно подразделяются на I-IV фазы. Невозможно провести четкое разграничение между этими фазами; существуют различные мнения относительно деталей и методологии. Однако отдельные фазы, основываясь на их целях при клинической разработке фармацевтических продуктов, могут быть кратко определены следующим образом:

Фаза I. Это первые испытания нового активного ингредиента или новых прописей на людях, часто проводимые на здоровых добровольцах. Их цель

- предварительная оценка безопасности и фармакокинетической/фармакодинамической характеристики активного ингредиента.

Фаза II. Цель этих терапевтических экспериментальных исследований - определить активность и оценить краткосрочную безопасность активного ингредиента для пациента, страдающего от заболевания или находящегося в состоянии, для которых он предназначен. Испытания проводятся на ограниченном количестве субъектов и часто, на более поздней стадии, с целью сравнения (например, с плацебо-контролем). На данной фазе также устанавливается подходящая доза с определением пределов/режимов, и (при возможности) проявляются дозозависимые ответы, чтобы обеспечить оптимальную подготовку для составления плана расширенных терапевтических испытаний.

Фаза III. Эта фаза связана с испытаниями на больших (и возможно различных) группах пациентов с целью определить соотношение между безопасностью в ближайший и отдаленный периоды и эффективностью прописей активного ингредиента, а также оценить его абсолютную и относительную терапевтическую ценность. Характер и особенности любых часто повторяющихся побочных реакций должны быть исследованы, а особые свойства препарата должны быть изучены (например, имеющие отношение к клинике лекарственные взаимодействия, факторы, влияющие на эффективность, такие как возраст). Предпочтительно, чтобы испытания проводились рандомизированным двойным слепым методом, но могут быть приемлемы другие методы, например, изучения отдаленных последствий касательно безопасности. В целом условия проведения испытаний должны быть максимально приближены к обычным условиям применения.

Фаза IV. В этой фазе испытания проводятся после выхода фармацевтического продукта на рынок. Они основываются на характеристиках продукта, которые были представлены для получения регистрационного одобрения, обычно осуществляются как пострегистрационный надзор и оценивают терапевтическое значение и стратегию лечения. Хотя методы могут быть различными, но к испытаниям в IV фазе должны применяться те же самые научные и этические нормы, что и при предрегистрационном изучении. После выхода продукта на рынок клинические испытания, предназначенные для исследования новых показаний, новых методов применения или новых комбинаций и т.д., как правило, рассматриваются как испытания новых фармацевтических продуктов.

### *Исследуемый продукт - investigational product*

Любой фармацевтический продукт (новый продукт или препарат сравнения) или плацебо, проходящие испытания или используемые в качестве эталона в клиническом испытании.

*Исследователь - investigator*

Лицо, ответственное за испытание и за защиту прав, здоровья и благополучие субъектов при испытании. Исследователь должен быть лицом, имеющим соответствующую квалификацию и законное разрешение заниматься медицинской практикой/стоматологией.

*Наблюдатель - monitor*

Лицо, назначенное спонсором и несущее ответственность перед ним за контроль и отчетность в ходе испытаний, а также за проверку данных.

*Предписание - order*

Инструкция по приготовлению, упаковке и/или отгрузке определенного количества единиц исследуемого продукта.

*Фармацевтический препарат - pharmaceutical product*

В контексте данного приложения данный термин имеет то же самое значение, что и в руководстве по GCP ВОЗ, т.е., как любая субстанция или комбинация субстанций, предназначенная для терапевтической, профилактической или диагностической цели или для изменения физиологических функций и представленная в виде лекарственной формы, подходящей для назначения людям.

*Досье спецификаций на препарат - product specification file(s)*

Справочное досье, содержащее всю информацию, необходимую для составления подробных письменных инструкций по изготовлению, упаковке, маркировке, проведению испытаний по контролю качества, выдаче разрешения на реализацию серии, условиям хранения и отгрузке.

*Протокол - protocol*

Документ, который излагает предпосылки, обоснование и цели испытания и содержит описание его плана, методологии и организации, включая статистическую обработку, а также условия его проведения и управления. Протокол должен быть датирован и подписан исследователем/учреждением, проводящим исследование, и спонсором; дополнительно он может использоваться как контракт.

*Отгрузка/отправка - shipping/dispatch*

Составление, упаковка для отгрузки и отправка предписанных лекарственных средств для клинических испытаний.

*Организатор (спонсор) - sponsor*

Лицо, компания, учреждение или организация, которые берут ответственность за начало, руководство и/или финансирование клинического испытания. Если исследователь проявляет независимую инициативу и бе-

рет на себя полную ответственность за испытания, он также берет на себя роль спонсора.

#### **4. Обеспечение качества**

Определение и подробное обсуждение обеспечения качества фармацевтических препаратов было приведено в руководстве по GMP.

Качество лекарственных форм на III фазе клинических испытаний должно быть охарактеризовано и обеспечено на том же уровне, что и для серийно производимых препаратов. Система обеспечения качества, спланированная, организованная и выполняемая производителем, должна быть документирована в письменном виде и учитывать принципы GMP в той степени, в которой они применимы к рассматриваемым работам. Эта система должна также охватывать границу раздела между производством и испытательным участком (например, транспортировку, хранение, иногда дополнительную маркировку).

#### **5. Валидация**

Некоторые производственные процессы для исследуемых лекарственных средств, которые еще не зарегистрированы, могут не проходить валидацию в таком объеме, который требуется для обычных производственных операций. Спецификации на препарат и производственные инструкции могут изменяться в процессе разработки. Возрастающая при этом сложность производственных операций требует высокоэффективной системы обеспечения качества.

Для стерильных препаратов не должен быть уменьшен уровень валидации требуемого стерилизующего оборудования. Валидация асептических процессов представляет особые проблемы в случае малого размера серии, так как количество наполненных единиц может быть не достаточным для проведения валидации. Наполнение и герметизация, которые часто выполняются вручную, могут подвергнуть риску сохранение стерильности. Следовательно, больше внимания необходимо уделять контролю окружающей среды.

#### **6. Жалобы**

Выводы по результатам любого исследования, проведенного в связи с жалобой, должны быть обсуждены между производителем и организатором (если это не одно и то же лицо) или между лицами, ответственными за производство, и теми, кто отвечает за соответствующее клиническое испытание, для оценки любого потенциального влияния на испытание и на разработку препарата, определения причины и проведения любого необходимого корректирующего действия.

## 7. Отзывы

Кроме лица (лиц), ответственного за отзывы, как это описано в руководстве по GMP, методики отзыва должны понимать организатор (*sponsor*), исследователь и наблюдатель.

## 8. Персонал

Хотя вероятно, что количество привлеченного персонала будет незначительным, ответственность за производство и контроль качества должна быть разделена между разными людьми. Все производственные операции должны осуществляться под контролем четко определенного уполномоченного лица. Персонал, имеющий отношение к разработке, связанный с производством и контролем качества, должен быть обучен принципам GMP.

## 9. Помещения и оборудование

Во время производства исследуемых препаратов разные препараты могут обрабатываться в одних и тех же помещениях и в одно и то же время, что усиливает необходимость исключить всякий риск контаминации, включая перекрестную контаминацию. Особое внимание должно быть уделено разрешению на использование производственных линий для предотвращения пересортицы. Для предотвращения перекрестной контаминации необходимо соблюдать прошедшие валидацию методики очистки.

Для производства определенных препаратов, описанных в разделе 11.20 руководства по GMP, может быть применим принцип производства кампаниями вместо использования отдельных технических средств. Поскольку токсичность сырья может быть не до конца известной, особую важность представляет очистка; при этом необходимо принять в расчет растворимость препарата и вспомогательных веществ в различных чистящих средствах.

## 10. Материалы

### *Исходное сырье*

На постоянство производства может влиять качество исходного сырья. Следовательно, физические, химические и, при необходимости, микробиологические свойства исходного сырья должны быть определены, задокументированы в его спецификациях и проконтролированы. Должны быть приняты во внимание фармакопейные нормы при их наличии. Спецификации на активные ингредиенты должны быть как можно более исчерпывающими и находиться на современном уровне знаний.

Спецификации как на активные, так и на неактивные ингредиенты должны периодически пересматриваться.

Должна иметься в распоряжении подробная информация о качестве активных и неактивных ингредиентов, а также упаковочных материалов, чтобы выявить и, при необходимости, разрешить любое изменение в технологическом процессе.

### ***Химические и биологические стандартные образцы для аналитических целей***

Необходимо использовать стандартные образцы из надежных источников (ВОЗ или национальные образцы), если они имеются в наличии; в противном случае, стандартное(ые) вещество(а) для активного(ых) ингредиента(ов) должно(ы) быть приготовлено(ы), испытано(ы) и выпущено(ы) в качестве образцов для сравнения производителем исследуемого фармацевтического препарата или производителем активного(ых) ингредиента(ов), используемого(ых) при производстве данного препарата.

### ***Принципы, применимые к препаратам сравнения для клинических испытаний***

При изучении, когда исследуемый препарат сравнивается с лекарством, имеющимся в продаже, должны быть предприняты меры, гарантирующие чистоту и качество препаратов сравнения (лекарственной формы, упаковочных материалов, условий хранения и т.д.). Если необходимо внести существенные изменения в препарат, следует иметь в распоряжении данные (например, по стабильности, сравнительной растворимости), чтобы доказать, что эти изменения не повлияют на первоначальные характеристики качества препарата.

## **11. Документация**

Спецификации (на исходное сырье, первичные упаковочные материалы, промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию), регламенты, технологические инструкции и инструкции по упаковке могут часто изменяться как следствие нового опыта при разработке исследуемого продукта. Каждая новая версия должна принимать во внимание самые последние данные и содержать ссылку на предыдущую версию, чтобы обеспечить прослеживаемость. Обоснования изменений следует формулировать и протоколировать.

Протоколы производства и упаковки серии должны храниться, по меньшей мере, два года после завершения или прерывания клинического испытания или после одобрения исследуемого препарата.

### ***Предписание***

Предписание может содержать требование приготовления и/или упаковки определенного количества единиц, и/или их транспортировки. Только организатор (спонсор) может выдать предписание производителю исследуемых препаратов. Оно должно быть в письменном виде (хотя может быть передано с помощью электронных средств) и достаточно точным, чтобы избежать любых неясностей; предписание должно быть утверждено и относиться к утвержденному досье спецификаций на препарат.

### ***Досье спецификаций на препарат***

Досье спецификаций на препарат (или несколько досье) должно содержать информацию, необходимую для составления подробных письменных инструкций по изготовлению, упаковке, проведению испытаний по контролю качества, реализации серий, условиям хранения и/или транспортирования. В нем должно быть указано лицо, назначенное или обученное действовать в качестве уполномоченного лица, ответственного за выдачу разрешения на реализацию серий. Это досье спецификаций на препарат должно постоянно обновляться, в то же время, обеспечивая соответствующую прослеживаемость предыдущих версий.

### ***Спецификации***

В разрабатываемых спецификациях следует уделять особое внимание характеристикам, которые влияют на эффективность и безопасность фармацевтических продуктов, а именно:

- Правильности терапевтической или разовой дозы: гомогенности, однородности дозирования.
- Высвобождению активных ингредиентов из лекарственной формы: времени растворения и т. д.
- Предполагаемой стабильности, при необходимости, в условиях ускоренного старения, предварительным условиям хранения и сроку годности препарата.

Кроме того, размер упаковки должен соответствовать требованиям испытания.

Спецификации могут изменяться в процессе разработки продукта. Однако изменения должны вноситься в соответствии с письменной методикой, утвержденной ответственным лицом, и четко протоколироваться. Спецификации должны основываться на всех имеющихся в распоряжении научных данных, на современном уровне науки и техники, на применяемой технологии, а также на нормативах и фармакопейных требованиях.



### ***Регламенты и технологические инструкции***

Они могут изменяться в свете достигнутого опыта, но необходимо учитывать все возможные последствия для стабильности и, прежде всего, биоэквивалентности между сериями готовой продукции. Изменения должны вноситься в соответствии с письменной методикой, утвержденной ответственным лицом, и четко протоколироваться.

Иногда нет необходимости составлять регламенты и технологические инструкции, но для каждой производственной операции или поставки должны быть четкие и достаточно полные письменные инструкции и письменные протоколы. Протоколы имеют особенно важное значение для подготовки окончательной версии документов, которые будут использоваться при серийном производстве.

### ***Инструкции по упаковке***

Количество единиц продукции, подлежащих упаковке, должно быть определено до начала операций по упаковке. Должно быть принято во внимание также количество единиц, необходимых для проведения контроля качества и количество образцов из каждой серии, использованной для клинического испытания, которые должны быть заложены на хранение в качестве контрольных для последующей перепроверки и контроля. По окончании процесса упаковки и маркировки необходимо составить баланс.

### ***Инструкции по маркировке***

Информация, представленная на этикетках, должна содержать:

- Название (имя) организатора (спонсора).
- Заявление: «Только для клинического исследования».
- Код испытания.
- Номер серии.
- Идентификационный номер пациента\*.
- Условия хранения.
- Срок годности (месяц/год) или дату повторного испытания.

В соответствии с предписанием может быть размещена дополнительная информация (инструкции по дозированию, время лечения, стандартные предупреждения). При необходимости, с целью слепого исследования номер серии может указываться отдельно (см. также «операции по кодированию»). Копия каждого типа этикеток должна храниться в протоколе упаковки серии.

### ***Протоколы производства и упаковки серии***

Протоколы производства и упаковки серии должны содержать достаточно подробную информацию для точного прослеживания последо-

---

\* Он не обязательно наносится на производственном оборудовании, а может быть добавлен на более позднем этапе.

вательности операций. Эти протоколы должны содержать все относящиеся к делу замечания, которые расширяют существующие знания о продукте, позволяют усовершенствовать производственные операции и обновать используемые методики.

### ***Системы кодирования (или рандомизации)***

Должны быть установлены методики для создания, распределения, обработки и сохранения любого кода рандомизации, использованного для упакованных исследуемых продуктов.

Должна быть введена система кодирования, позволяющая точно идентифицировать закодированную («слепую») продукцию. Этот код вместе со списком рандомизации должен позволять точно идентифицировать препарат, включая любую необходимую прослеживаемость кодов и номера серии продукта, перед его кодированием. Система кодирования должна позволять определять без задержки при чрезвычайной ситуации идентичность действительного препарата, полученного для лечения отдельного субъекта.

## **12. Производство**

Продукты, предназначенные для применения при клинических испытаниях (поздней II и III фаз изучения) должны, насколько это возможно, производиться на лицензированных предприятиях (участках), например:

- На опытной установке, первоначально предназначенной и используемой для разработки процесса.
- На малогабаритном оборудовании, отделенном как от опытной установки, так и от серийного производства.
- На производственной линии, предназначенной для производства более крупных серий, например, для окончания III фазы испытаний, а также для производства первых промышленных серий.
- На обычной производственной линии, используемой для производства промышленных серий зарегистрированных продуктов и иногда для производства исследуемых фармацевтических препаратов, если их количество, например, заказанных ампул, таблеток или других лекарственных форм, достаточно большое.

Соотношение между размерами серий исследуемых фармацевтических продуктов, произведенных на опытной установке или малогабаритном оборудовании и планируемых промышленных серий, может широко варьировать в зависимости от требуемого размера опытной серии и мощности промышленного производства.

Данное руководство применимо к лицензированным производствам, указанным в первом и во втором случаях. Легче обеспечить соответствие GMP на оборудовании второго типа, так как процессы идут в

постоянном режиме в ходе производства и, как правило, не меняются при разработке процесса. К оборудованию третьего и четвертого типов следует применять в полном объеме правила GMP для фармацевтических продуктов.

В организационном плане производитель имеет еще и другую возможность приготовления исследуемых препаратов, а именно по контракту. Однако формально лицензированные технические средства будут принадлежать к одному из вышеперечисленных типов. Контракт должен ясно указывать, помимо всего остального, что фармацевтический(ие) продукт(ы) используется для клинических испытаний. Очень важно тесное сотрудничество между сторонами, заключившими контракт.

### ***Производственные операции***

На этапе разработки не всегда имеются в распоряжении валидированные методики, что затрудняет прогнозирование критических параметров и контрольных точек в процессе производства, которые могли бы помочь контролировать эти параметры. Предварительные параметры производственного процесса и точки контроля в процессе производства можно, как правило, установить из опыта аналогичных препаратов. Руководящий персонал должен уделить особое внимание составлению необходимых инструкций и их постоянной адаптации на основании опыта, приобретенного в ходе производства.

Степень гарантии стерильности для стерильных исследуемых лекарственных средств должна быть не меньшей, чем для зарегистрированных продуктов. Методики очистки должны быть соответствующим образом валидированы и обработаны с учетом того, что сведения о токсичности исследуемого продукта еще недостаточно полные. Если процессы, такие как смешивание, не прошли валидацию, может быть необходимо проведение дополнительных испытаний по контролю качества.

### ***Упаковка и маркировка***

Упаковка и маркировка исследуемых продуктов, для которых используются закодированные «слепые» этикетки, представляют, вероятно, большую сложность и более подвержены ошибкам (которые также более трудно выявить), чем упаковка и маркировка зарегистрированной продукции. Следовательно, необходимо интенсифицировать процедуры надзора за соответствием этикеток, чистотой линии и т.д., а также независимые проверки сотрудниками отдела контроля качества.

Упаковка (*транспортная тара*) должна гарантировать, что исследуемый продукт остается в надлежащем состоянии во время транспортирования и хранения в промежуточных пунктах. Любое вскрытие или повреждение наружной упаковки во время транспортирования должно немедленно фиксироваться.

### **Операции по кодированию**

При изготовлении закодированных продуктов контроль в процессе производства должен включать проверку на сходство внешнего вида и любые другие требуемые характеристики различных сравниваемых продуктов.

### **13. Контроль качества**

Так как процессы могут быть нестандартизованы или пройти неполную валидацию, проведение испытаний готовой продукции приобретает большую важность в гарантировании того, что каждая серия соответствует своей спецификации.

Выдача разрешения на реализацию продукции часто производится в два этапа, до и после окончательной упаковки\*:

1. Оценка нерасфасованной продукции: должны быть рассмотрены все относящиеся к делу факторы, включая условия производства, результаты испытаний, проведенных в процессе производства, обзор производственной документации и соответствие досье спецификаций на препарат и предписанию.

2. Оценка готовой продукции: должны быть рассмотрены, в дополнение к оценке нерасфасованной продукции, все относящиеся к делу факторы, включая условия упаковки, результаты, проведенных в процессе испытаний, обзор документации по упаковке и соответствие досье спецификаций на препарат и предписанию.

При необходимости, контроль качества также должен использоваться для проверки сходства внешнего вида и других физических свойств, запаха и вкуса закодированных исследуемых препаратов.

Образцы каждой серии препарата должны храниться в первичной упаковке, используемой для изучения, или в подходящей емкости для нерасфасованной продукции, по меньшей мере, два года после окончания или завершения соответствующего клинического испытания. Если образцы не хранятся в упаковке, используемой для изучения, то должны иметься в распоряжении данные по стабильности в такой упаковке для обоснования срока годности.

### **14. Отгрузка, возвраты и уничтожение**

Отгрузка, возврат и уничтожение неиспользованных препаратов должны осуществляться в соответствии с письменными методиками, изложенными в протоколе. Все неиспользованные препараты, находящиеся

---

*\* Подобная практика существует также в некоторых больших компаниях по отношению к зарегистрированным препаратам.*

ся за пределами производственного предприятия, должны быть либо возвращены производителю, либо уничтожены в соответствии с ясно установленными инструкциями.

### **Отгрузка**

Исследуемые препараты следует отгружать в соответствии с указаниями, данными организатором (*спонсором*).

Груз отправляется исследователю только после двухэтапной процедуры выдачи разрешения: (I) разрешения на реализацию продукции после контроля качества («технический зеленый свет») и (II) санкции на использование препарата, выданной организатором (*спонсором*) («административный зеленый свет»). Оба разрешения должны быть протоколированы.

Организатор (*спонсор*) должен обеспечить, что груз будет получен нужным адресатом, указанным в протоколе, который подтвердит его получение.

Подробная опись грузов, сделанная производителем, должна сохраняться. Необходимы подробные указания на реквизиты адресатов.

### **Возвраты**

Исследуемые препараты должны быть возвращены с соблюдением условий, определенных организатором, установленных в письменных методиках и утвержденных уполномоченными на это сотрудниками.

Возвращенные исследуемые препараты должны быть четко идентифицированы и храниться в специально предназначенной зоне. Должны сохраняться протоколы описей возвращенных лекарственных средств. Обязанности исследователя и спонсора более подробно рассматриваются в руководстве по GCP ВОЗ.

### **Уничтожение**

Организатор (*спонсор*) является ответственным за уничтожение неиспользованных исследуемых препаратов, которые, следовательно, не могут быть уничтожены производителем без предварительной санкции организатора. Операции по уничтожению должны осуществляться в соответствии с требованиями по охране окружающей среды.

Операции по уничтожению следует протоколировать таким образом, чтобы были задокументированы все работы. Протоколы должны сохраняться у организатора.

Если требуется уничтожить препараты, то производитель должен предоставить организатору письменное удостоверение об уничтожении или расписку об уничтожении. Эти документы должны позволять ясно идентифицировать вовлеченные в это серии.

# Дополнительное руководство по производству лекарственных средств из растительного сырья

## 1. Словарь специальных терминов

Приведенные ниже определения применяются только к терминам, использованным в данном руководстве. Они могут иметь разные значения в других контекстах.

*компоненты с известной терапевтической активностью - constituents with known therapeutic activity*

Вещества или группа веществ, химическое строение которых установлено, и известен их вклад в терапевтическую активность растительного сырья или препарата на его основе.

*лекарственный продукт из растительного сырья - herbal medicinal product*

Лекарственное средство, содержащее в качестве активных ингредиентов исключительно растительное сырье и/или препараты на его основе. Этот термин обычно применяется для готового продукта. Если он относится не к готовому препарату, то это должно быть указано.

*маркеры - markers*

Компоненты растительного сырья, чей химический состав определен и которые применяются в целях контроля. Маркеры обычно применяются тогда, когда не найдены или четко не определены компоненты с известной терапевтической активностью; они могут быть использованы для вычисления количества растительного сырья или препарата на его основе в готовом продукте. При испытании исходного сырья маркеры в растительном сырье/или препарате на его основе должны определяться количественно.

*лекарственное растение - medicinal plant*

Растение (дикорастущее или культивируемое), используемое в лекарственных целях.

*лекарственное растительное сырье (растительное сырье, растительное лекарство) - medicinal plant material (crude plant material, vegetable drug)*

Лекарственные растения или их части, собранные в целях использования в качестве лекарств.

*препараты на основе растительного сырья - plant preparations*

Измельченное или молотое растительное сырье, экстракты, настойки,

жирные или эфирные масла, смолы, камеди, бальзамы, выжатые соки и т. д., приготовленные из растительного сырья, и препараты, чье производство включало процессы фракционирования, очистки или концентрирования, за исключением выделения индивидуальных компонентов с известным химическим строением. Препарат на основе растительного сырья можно рассматривать как активный ингредиент, независимо от того, известны ли компоненты, обладающие терапевтической активностью, или нет.

## **2. Общие положения**

В отличие от обычных фармацевтических продуктов, получаемых, как правило, из синтетического сырья с помощью воспроизводимых технических приемов и способов производства, лекарственные средства из растительного сырья изготавливаются из сырья растительного происхождения, которое может быть подвержено контаминации и порче, а также может иметь изменчивый состав и свойства. Более того, при обработке и контроле качества лекарственных средств из растительного сырья часто используются процедуры и технические приемы, которые в значительной степени отличаются от применяемых в производстве обычных фармацевтических продуктов.

Контроль исходного сырья, условия хранения и технологического процесса приобретают особое значение вследствие часто сложной и изменчивой природы многих лекарственных продуктов из растительного сырья, а также из-за большого числа известных активных ингредиентов, присутствующих в них в малых количествах.

## **3. Помещения**

### ***Зоны хранения***

Лекарственное растительное сырье должно храниться в отдельных зонах. Зона хранения должна быть хорошо вентилируема и оборудована таким образом, чтобы обеспечить защиту от проникновения насекомых или животных, особенно грызунов. Должны быть предприняты эффективные меры по ограничению распространения любых таких животных и микроорганизмов, привнесенных вместе с растительным сырьем, и по предотвращению перекрестной контаминации. Емкости (*тара*) должны быть расположены таким образом, чтобы обеспечивать свободную циркуляцию воздуха.

Особое внимание должно быть уделено чистоте и надлежащему обслуживанию зон хранения, особенно там, где образуется пыль.

Хранение растений, экстрактов, настоек и других препаратов может требовать особых условий в отношении влажности, температуры и защиты от света; должны быть предприняты меры, обеспечивающие выполнение этих условий и контроль за ними.

### ***Производственная зона***

Для облегчения очистки и предупреждения перекрестной контаминации во время отбора проб, взвешивания, смешивания и операций по обработке лекарственных растений, когда может образовываться пыль, должны быть предприняты особые меры предосторожности, например, удаление пыли или использование специально предназначенных помещений.

## **4. Документация**

### ***Спецификации на исходное сырье***

Кроме данных, описанных в разделах 14 и 18 руководства «Надлежащая производственная практика для фармацевтических препаратов», спецификации на лекарственное растительное сырье должны, по мере возможности, содержать следующее:

- Ботаническое название со ссылкой на авторов.
- Подробности о происхождении растения (страна или регион произрастания и, при необходимости, способ культивирования, время сбора, методики сбора, возможно используемые пестициды и т.д.).
- Используется ли все растение или только его часть.
- Способ сушки, если закуплено высушенное сырье.
- Описание растительного сырья, основанное на визуальном и/или микроскопическом осмотре.
- Подходящие испытания на идентичность, при необходимости, включающие испытания на подлинность для известных активных ингредиентов или маркеров.
- При необходимости, образец для анализа компонентов с известной терапевтической активностью или с маркерами.
- Методы, подходящие для определения возможной контаминации пестицидами, и допустимые пределы такой контаминации.
- Результаты испытаний на тяжелые металлы, на вероятные контаминанты, инородные материалы и примеси.
- Результаты испытаний на микробную контаминацию и афлатоксины.

Любая произведенная обработка для снижения грибковой/микробной контаминации или другого заражения должна документироваться. Инструкции для проведения таких процедур должны иметься в распоряжении и должны включать подробности процесса и испытаний, а также пределы остаточной контаминации.

### ***Требования к качественному и количественному определению***

Они должны быть выражены следующим образом:

1. Лекарственное растительное сырье:

(а) должно быть указано количество растительного сырья; или



(b) количество растительного сырья может быть дано в пределах, соответствующих определенному количеству компонентов с известной терапевтической активностью.

Пример:

<b>Наименование</b>	<b>Количество активного ингредиента</b>
Лист сенны	(а) 900 мг или (в) 830-1000 мг, что соответствует 25 мг антрагликозидов в пересчете на сеннозид Б

2. Препарат на основе растительного сырья:

(а) должно быть указано эквивалентное количество или соотношение между растительным сырьем и препаратом на его основе (это не применяется для жирных или эфирных масел); или

(b) количество препарата на основе растительного сырья может быть дано в пределах, соответствующих определенному количеству компонентов с известной терапевтической активностью (см. пример).

Должны быть указаны любой растворитель или смесь растворителей, а также физическое состояние экстракта.

Если в ходе производства препарата на основе растительного сырья добавляется любое другое вещество, чтобы отрегулировать уровень компонентов с известной терапевтической активностью или с любой другой целью, то добавленное вещество (вещества) должно быть описано как «другие ингредиенты», а исходный экстракт - как «активный ингредиент».

Пример:

<b>Наименование</b>	<b>Количество активного ингредиента</b>
Лист сенны	Лист сенны (а) 125 мг экстракта в этаноле (8:1) или 125 мг экстракта в этаноле, эквивалентного 1000 мг листа сенны или (в) 100-130 мг экстракта в этаноле (8:1), соответствующего 25 мг антрагликозидов в пересчете на сеннозид Б
<i>Другие ингредиенты</i> Декстрин	20-50 мг

### ***Спецификации на готовый препарат***

Контрольные испытания готового продукта должны позволять проводить качественное и количественное определение активных ингредиентов. Если известна терапевтическая активность компонентов,

то она должна быть определена и оценена количественно. Если это неосуществимо, то спецификации должны основываться на определении маркеров.

Если готовый продукт или препарат на основе растительного сырья содержат несколько видов растительного сырья и количественное определение каждого активного ингредиента невозможно, то может быть определена сумма нескольких активных ингредиентов.

Необходимость такой методики должна быть оправдана.

### ***Технологические инструкции***

Технологические инструкции должны содержать перечень различных операций, осуществляемых с растительным сырьем, таких как сушка, измельчение и просеивание, а также включать требуемые температуры для процесса сушки и методы, используемые для контроля размера фрагментов или частиц. Также должны быть даны инструкции по просеиванию или другим способам удаления инородных материалов. Должны быть приведены подробности любого процесса, например, такого как фуmigация, используемого для снижения микробной контаминации, и способы определения степени этой контаминации.

Инструкции для производства препаратов на основе растительного сырья должны устанавливать любой носитель или растворитель, которые могут использоваться, время и температуры экстракции, а также любые способы концентрирования, которые могут потребоваться.

## **5. Контроль качества**

Персонал отдела контроля качества должен иметь знания и навыки в отношении лекарственных продуктов из растительного сырья для того, чтобы быть в состоянии проводить испытания по идентификации и контролировать примеси, наличие роста грибов, заражение, неоднородность в поставке лекарственного растительного сырья и др.

Должны быть в наличии контрольные образцы растительного сырья для использования в сравнительных испытаниях, например, при визуальном и микроскопическом обследовании и хроматографии.

### ***Отбор проб***

Отбор проб должен осуществляться с особым вниманием персонал, имеющий необходимые знания, так как лекарственное растительное сырье представляет собой совокупность отдельных растений или частей растений и, следовательно, в некоторой степени разнородно.

Дальнейшая информация по отбору проб, визуальному обследованию, аналитическим методам и т. д. приведена в руководстве «Методы контроля качества лекарственного растительного сырья».

## 6. Испытания на стабильность

Недостаточно определять стабильность только компонентов с известной терапевтической активностью, так как растительное сырье или препараты на его основе рассматриваются как активный ингредиент в целом. Должно также быть показано, насколько это возможно, например, путем сравнения хроматограмм, что другие присутствующие вещества стабильны и их содержание по отношению к препарату в целом остается постоянным.

Если лекарственное средство из растительного сырья содержит несколько видов растительного сырья или препараты на основе нескольких видов растительного сырья, и невозможно определить стабильность каждого активного ингредиента, то стабильность лекарственного продукта следует определять такими методами, как хроматография, широко используемыми методами количественного анализа, физическими, визуальными или другими подходящими испытаниями.

# **Руководство по Надлежащей производственной практике Комиссии Европейских Сообществ**

## **ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ**

### **ГЛАВА 1. УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ**

#### **Принцип**

Держатель лицензии на производство должен производить лекарственные средства так, чтобы обеспечить их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье и исключить риск для пациентов, связанный с недостаточной безопасностью, качеством или эффективностью. Достижение цели обеспечения качества является обязанностью руководства и требует участия и ответственности персонала различных подразделений компании на всех ее уровнях, а также поставщиков и дистрибьюторов. Для надежного достижения цели, связанной с качеством, должна быть всесторонне разработана и правильно функционировать система обеспечения качества, включающая надлежащую производственную практику и соответственно контроль качества. Система качества должна быть полностью документирована, а ее эффективность - проконтролирована. Все части системы обеспечения качества должны быть надлежащим образом обеспечены компетентным персоналом, достаточным количеством подходящих помещений, оборудования и технических средств обслуживания. Держатель лицензии на производство и уполномоченное(ые) лицо(а) дополнительно несут юридическую ответственность.

1.1. Основные идеи обеспечения качества, надлежащей производственной практики и контроля качества взаимосвязаны. Они описаны в данном руководстве, чтобы подчеркнуть их связь и существенное значение для производства и контроля лекарственных продуктов.

#### **Обеспечение качества**

1.2. Обеспечение качества - всеобъемлющее понятие, охватывающее все вопросы, которые в отдельности или в целом влияют на качество продукции. Это вся совокупность организационных мероприятий, принимаемых с целью гарантии соответствия качества лекарственных продуктов их назначению. Обеспечение качества, таким образом, включает надлежащую производственную практику, а также другие факторы, выходящие за рамки настоящего руководства.

Система обеспечения качества, предназначенная для производства лекарственных продуктов должна гарантировать что:

I. лекарственные продукты разработаны и исследованы в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики и надлежащей лабораторной практики;

II. операции по производству и контролю качества ясно установлены в письменном виде и соответствуют надлежащей производственной практике;

III. четко определены ответственность и обязанности руководства;

IV. осуществлены мероприятия по производству, поставке и использованию надлежащего исходного сырья и упаковочных материалов;

V. проведен весь необходимый контроль промежуточной продукции, весь другой производственный контроль и валидация;

VI. готовая продукция правильно произведена и проверена в соответствии с установленными методиками;

VII. лекарственные средства не реализованы и не поставлены до того, как уполномоченное лицо не удостоверит, что каждая серия продукции была изготовлена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и любыми другими предписаниями касательно производства, контроля и реализации лекарственных средств;

VIII. осуществлены достаточные мероприятия, гарантирующие, насколько это возможно, что качество лекарственных средств поддерживается в течение всего срока годности при их хранении, распространении и последующем обращении;

IX. имеется методика проведения самоинспекции и/или аудита качества, по которой регулярно оценивают эффективность и пригодность системы обеспечения качества.

### **Надлежащая производственная практика лекарственных средств (GMP)**

1.3. Надлежащая производственная практика является частью обеспечения качества, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответствующим ее (продукции) назначению, а также в соответствии с требованиями регистрационного досье или спецификации на эту продукцию.

Надлежащая производственная практика имеет отношение как к производству, так и к контролю качества. Основными требованиями GMP являются следующие:

I. все производственные процессы ясно определены и систематически пересматриваются с учетом накопленного опыта, показана возможность постоянно производить лекарственные продукты требуемого качества в соответствии со спецификациями;

II. критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса прошли валидацию;

III. должны быть в наличии все средства для GMP, включая:

а) квалифицированный и соответствующим образом обученный персонал;

б) пригодные помещения и площади;

с) подходящее оборудование и его обслуживание;

д) надлежащие исходное сырье, упаковочные материалы, тара и этикетки;

е) утвержденные методики и инструкции;

ф) подходящее хранение и транспортирование;

IV. инструкции и методики изложены в форме предписаний ясным и недвусмысленным языком, конкретно применимы к имеющимся в наличии техническим средствам;

V. операторы обучены правильно выполнять методики;

VI. во время производства составлены протоколы рукописным способом и/или записывающим прибором, которые документально подтверждают, что действительно проведены все требуемые установленными методиками и инструкциями стадии, а также, что количество и качество продукции соответствуют запланированным нормам. Любые значительные отклонения полностью протоколированы и исследованы;

VII. протоколы производственного процесса, включая распространение (продукции), позволяющие проследить исчерпывающую историю серии, сохраняются в понятной и доступной форме;

VIII. при распространении (оптовой продаже) продукции сведен к минимуму риск снижения ее качества;

IX. имеется система отзыва любой серии продукции из продажи или поставки;

X. рассматриваются жалобы на проданную продукцию, расследуются случаи дефектов качества и принимаются соответствующие меры как в отношении дефектной продукции, так и для предотвращения подобных случаев.

## **Контроль качества**

1.4. Контроль качества - это та часть надлежащей производственной практики, которая связана с отбором проб, спецификациями и проведением испытаний, а также с методиками по организации, документированию и выпуску, которые гарантируют, что действительно проведены все необходимые и соответствующие испытания и что исходное сырье и материалы не разрешаются для использования, а готовая продукция не допускается к продаже или поставке до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным.

К контролю качества предъявляются следующие основные требования:

I. надлежащие средства, обученный персонал и утвержденные методики отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также, при необходимости, методики контроля окружающей среды с целью выполнения GMP;

II. отбор проб исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции осуществляется тем персоналом и теми методами, которые утверждены отделом контроля качества;

III. методы испытаний прошли валидацию;

IV. составлены протоколы (рукописным способом и/или записывающим устройством), документально подтверждающие, что все требуемые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены. Любые отклонения полностью запротоколированы и исследованы;

V. готовая продукция содержит действующие вещества, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу, она имеет требуемую чистоту, вложена в надлежащие упаковки и правильно маркирована;

VI. протоколы, составленные по результатам контроля и испытаний исходного сырья, материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, официально сопоставлены с требованиями спецификаций. Оценка продукции включает обзор и оценку соответствующей производственной документации и оценку отклонений от установленных методик;

VII. ни одна серия готовой продукции не может быть реализована для продажи или поставки прежде, чем уполномоченное лицо не удостоверит ее соответствие требованиям регистрационного досье;

VIII. сохраняется достаточное количество контрольных образцов исходного сырья и продукции, которое позволяет проводить испытания продукции в процессе хранения (при необходимости), и продукция хранится в окончательной упаковке кроме исключительно больших упаковок.

## **ГЛАВА 2. ПЕРСОНАЛ**

### **Принцип**

Организация и функционирование соответствующей системы качества и надлежащее производство лекарственных продуктов возложены на людей. Поэтому должно быть достаточное количество квалифицированного персонала для решения всех задач, находящихся в сфере ответственности произ-

водителя. Каждый сотрудник должен ясно понимать индивидуальную ответственность, которая должна быть задокументирована. Весь персонал должен знать принципы надлежащей производственной практики, которые касаются его деятельности, а также получить первичное и последующее обучение в соответствии с его обязанностями, включая инструктаж по гигиене.

### **Общие требования**

2.1. Производитель должен иметь соответствующее число сотрудников с нужной квалификацией и практическим опытом. Сферы ответственности любого сотрудника не должны быть чрезмерными, чтобы исключить риск снижения качества.

2.2. На предприятии должна иметься организационная схема. Люди на ответственных постах должны иметь определенные обязанности, описанные в должностных инструкциях, и соответствующие полномочия для выполнения своих обязанностей. Их служебные обязанности могут быть переданы назначенным заместителям, обладающим достаточным уровнем квалификации. В обязанностях персонала, имеющего отношение к выполнению надлежащей производственной практики, не должно быть пропусков или необъясненного дублирования ответственности.

### **Руководящий персонал**

2.3. Руководящий персонал включает руководителя производства, руководителя отдела контроля качества и если, по меньшей мере, одно из этих лиц не отвечает за обязанности, описанные в статье 22 Директивы 75/319/ЕЕС, уполномоченное лицо(а), назначенное для этой цели. Руководящий персонал должен работать, как правило, полный рабочий день. Руководители производства и отдела контроля качества должны быть независимы друг от друга. В больших организациях может возникнуть необходимость передать другим сотрудникам отдельные функции, перечисленные в 2.5., 2.6. и 2.7.

2.4. Служебные обязанности уполномоченного лица (лиц) полностью описаны в статье 22 Директивы 75/319/ЕЕС и могут быть обобщены следующим образом:

(а) для лекарственных средств, произведенных в Европейском Сообществе уполномоченное лицо должно ручаться, что каждая серия была произведена и испытана/проверена в соответствии с директивами и регистрационным досье\*;

---

*\* В соответствии с директивой 75/319/ЕЕС и решением Суда ЕС (дело 247/81) лекарственные продукты, которые были должным образом проконтролированы в ЕС уполномоченным лицом, не подвергаются переконтролю или перепроверке в любой другой стране-участнице Сообщества.*



(b) для лекарственных продуктов, произведенных вне Европейского Сообщества, уполномоченное лицо должно ручаться, что каждая импортируемая серия была подвергнута в импортирующей стране испытаниям, определенным в параграфе 1 (b) статьи 22;

(c) уполномоченное лицо должно удостоверить в реестре или эквивалентном документе как были проведены операции, а также удостоверить перед любой реализацией, что каждая серия продукции удовлетворяет положениям статьи 22.

Лица, ответственные за выполнение этих обязанностей, должны соответствовать квалификационным требованиям, изложенным в статье 23 той же директивы, они должны постоянно и непрерывно находиться в распоряжении держателя лицензии на производство для выполнения своих обязанностей. Их обязанности могут быть переданы только другому уполномоченному(ым) лицу(ам).

2.5. Руководитель производственного отдела обычно имеет следующие обязанности:

I. обеспечивать производство и хранение продукции в соответствии с утвержденной документацией для достижения требуемого качества;

II. утверждать инструкции, касающиеся производственных операций, и обеспечивать их строгое выполнение;

III. обеспечивать оценку и подписание производственных документов уполномоченным лицом перед их передачей в отдел контроля качества;

IV. контролировать состояние и обслуживание своего отдела, помещений и оборудования;

V. обеспечивать проведение соответствующих процессов валидации;

VI. обеспечивать проведение требуемого первичного и последующего обучения персонала своего отдела с учетом конкретных условий.

2.6. Руководитель отдела контроля качества обычно имеет следующие обязанности:

I. одобрять или отклонять, если он считает это необходимым, исходное сырье, упаковочные материалы, а также промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;

II. оценивать протоколы серии;

III. обеспечивать проведение всех необходимых испытаний;

IV. утверждать спецификации, инструкции по отбору проб, методы испытаний и другие методики по контролю качества;

V. утверждать аналитиков, работающих по контракту, и осуществлять за ними надзор;

VI. контролировать состояние и обслуживание своего отдела, помещений и оборудования;

VII. обеспечивать проведение соответствующих процессов валидации;

VIII. обеспечивать проведение требуемого первичного и последующего обучения персонала своего отдела с учетом конкретных условий.

Другие служебные обязанности отдела контроля качества обобщены в главе 6.

2.7 Руководители производства и отдела контроля качества обычно имеют некоторые общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к качеству. Они (*обязанности*) могут включать, в зависимости от национальных правил, следующее:

- санкционирование письменных методик и других документов, включая исправления;
- надзор и контроль за окружающей средой на производстве;
- заводская гигиена;
- валидация технологических процессов;
- обучение;
- утверждение поставщиков исходного сырья и материалов и надзор за ними;
- утверждение производителей, работающих по контракту, и надзор за ними;
- указания и надзор за условиями хранения исходного сырья, материалов и продукции;
- сохранение протоколов;
- надзор за соблюдением требований надлежащей производственной практики;
- инспектирование, исследование и взятие проб с целью проверки факторов, которые могут повлиять на качество продукции.

### Обучение

2.8. Производитель должен обеспечить обучение всего персонала, чьи служебные обязанности предполагают их пребывание в производственных зонах или контрольных лабораториях (включая технический и обслуживающий персонал, а также сотрудников, производящих уборку), и другого персонала, чья деятельность может оказать влияние на качество продукции.

2.9. Кроме основного обучения, включающего теорию и практику GMP, вновь принятый на работу персонал должен пройти обучение в соответствии с обязанностями, которые за ним закреплены. Следует также проводить последующее обучение, периодически оценивая его практическую эффективность. Должны иметься учебные программы, утвержденные соответственно либо руководителем производства, либо руководителем отдела контроля качества. Протоколы обучения должны сохраняться.

2.10. Персонал, работающий в зонах, где контаминация представляет опасность, например, в чистых зонах или в зонах, где обрабатывают

сильнодействующие, токсичные, инфицирующие или сенсibilизирующие материалы, должен пройти специальное обучение.

2.11. Предпочтительно, чтобы посетители или не прошедший обучения персонал не допускались в зоны производства и контроля качества. Если это неизбежно, то они должны предварительно получить инструктаж, в частности по личной гигиене и использованию требуемой защитной одежды. За ними необходим тщательный надзор.

2.12. При обучении должны быть подробно обсуждены как концепция обеспечения качества, так и все меры, улучшающие ее понимание и осуществление.

## **Гигиена персонала**

2.13 Должны быть составлены детальные программы по гигиене, адаптированные к различным нуждам внутри предприятия. Они должны включать методики, касающиеся здоровья, правил гигиены и одежды персонала. Эти методики должны быть поняты и точно соблюдаться каждым сотрудником, чьи обязанности предполагают пребывание в зонах производства и контроля. Руководство должно содействовать развитию программ по гигиене, которые следует широко обсуждать при обучении.

2.14. Перед поступлением на работу весь персонал должен пройти медицинское обследование. Производитель несет ответственность за наличие инструкций, в соответствии с которыми обеспечивается его информирование о таком состоянии здоровья сотрудников, которое может повлиять на качество продукции. После первого медицинского обследования должны проводиться обследования в тех случаях, когда это необходимо для работы или здоровья персонала.

2.15. Должны быть приняты меры, гарантирующие, насколько это возможно, что ни один сотрудник с инфекционным заболеванием или открытыми ранами на открытых участках тела не занят в производстве лекарственных продуктов.

2.16. Каждое лицо, входящее в производственные зоны, должно носить защитную одежду, соответствующую выполняемым им операциям.

2.17. Должно быть запрещено есть, пить, жевать или курить, а также хранить еду, напитки, табачные изделия или личные лекарственные средства в производственных зонах и зонах хранения. В общем, должны быть запрещены все не отвечающие правилам гигиены действия внутри производственных зон или в любой другой зоне, где они могут неблагоприятно повлиять на продукцию.

2.18. Следует избегать прямого контакта между руками оператора и открытой продукцией, а также любой частью оборудования, контактирующей с продукцией.

2.19. Персонал должен быть проинструктирован о применении средств для мытья рук.

2.20. Любые специфические требования к производству особых групп продукции, например, стерильных препаратов, отражены в приложениях.

## **ГЛАВА 3. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ**

### **Принцип**

Помещения и оборудование должны располагаться, проектироваться, конструироваться, приспособляться и эксплуатироваться таким образом, чтобы соответствовать проводимым операциям. Их расположение и конструкция должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной очистки и обслуживания с целью исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и вообще любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

### **ПОМЕЩЕНИЯ**

#### **Общие требования**

3.1. Помещения должны быть расположены в окружающей среде, которая, принимая во внимание меры по защите производства, представляет минимальный риск в плане контаминации исходного сырья, материалов или продукции.

3.2. Помещения следует бережно эксплуатировать и обслуживать, гарантируя, что ремонт и эксплуатация не представляют никакой опасности для качества продукции. Помещения следует убирать и дезинфицировать в соответствии с подробными письменными методиками.

3.3. Освещение, температура, влажность и вентиляция должны быть соответствующими и не оказывать неблагоприятного воздействия (прямого или косвенного) ни на лекарственные продукты во время их производства и хранения, ни на точность функционирования оборудования.

3.4. Помещения должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечивать максимальную защиту от проникновения в них насекомых или животных.

3.5. Должны быть приняты меры, предотвращающие вход в помещения посторонних лиц. Зоны производства, хранения и контроля качества не должны использоваться как проходные для персонала, который в них не работает.

3.6. Для производства определенных лекарственных продуктов, таких как высокосенсибилизирующие вещества (например, пенициллины) или биологические препараты (например, из живых микроорганизмов), должны быть отдельные, предназначенные только для этого технические средства для сведения к минимуму риска серьезной опасности для здоровья вследствие перекрестной контаминации. Производство некоторой другой продукции, такой как определенные антибиотики, определенные гормоны, определенные сильнодействующие лекарства и продукция немедицинского назначения, не должно осуществляться с помощью одних и тех же средств. Для такой продукции в исключительных случаях может быть применен принцип производства, основанный на проведении кампаний, с помощью одних и тех же технических средств, если приняты особые предосторожности и проведены необходимые процессы валидации. Запрещается производство ядов технического назначения, таких как пестициды и гербициды, в помещениях используемых для производства лекарственных продуктов.

3.7. Предпочтительно, чтобы помещения были спланированы в соответствии с логической последовательностью операций производственного процесса и требуемыми уровнями чистоты.

3.8. Чтобы свести к минимуму риск перепутывания различных лекарственных продуктов или их компонентов, избежать перекрестной контаминации и минимизировать риск ошибок или неправильного осуществления любого действия при производстве или контроле, должно быть соответствующее рабочее пространство для хранения в процессе производства, позволяющее упорядоченно и логично разместить оборудование и материалы.

3.9. Там, где исходное сырье и первичные упаковочные материалы, промежуточная или нерасфасованная продукция подвержены влиянию окружающей среды, внутренние поверхности (стены, полы и потолки) должны быть гладкими, без щелей и трещин на стыках, не должны выделять частицы; они должны позволять легко и эффективно их очищать и, при необходимости, дезинфицировать.

3.10. Рабочие трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы не было углублений, затрудняющих очистку. По возможности, для обслуживания к ним должен иметься доступ извне производственных зон.

3.11. Стоки должны быть соответствующих размеров и оборудованы для предотвращения обратного потока. По возможности, следует избегать открытых сливных желобов; если они необходимы, то они должны быть неглубокими для облегчения очистки и дезинфекции.

3.12. Производственные зоны должны эффективно вентилировать-

ся и иметь средства для контроля воздуха (включая температуру и, где необходимо, влажность и фильтрацию) соответственно обрабатываемой продукции, производимым операциям и внешней окружающей среде.

3.13. Взвешивание исходного сырья обычно должно проводиться в отдельной комнате, предназначенной для этого.

3.14. В тех случаях, когда происходит образование пыли (например, во время отбора проб, взвешивания, смешивания и производственных операций, упаковки сухой продукции), должны быть предприняты специальные меры предосторожности с целью предупреждения перекрестной контаминации и облегчения очистки.

3.15. Помещения для упаковки лекарственных средств должны быть специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать путаницы или перекрестной контаминации.

3.16. Производственные зоны должны быть хорошо освещены, особенно там, где проводится визуальный контроль.

3.17. Контроль в процессе производства можно проводить в производственной зоне, если это не создает риска для производства.

### **Складские зоны**

3.18. Складские зоны должны быть достаточно просторны, чтобы обеспечить упорядоченное хранение различных категорий материалов и продукции: исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, продукции, находящейся в карантине, разрешенной для реализации, бракованной, возвращенной или отозванной.

3.19. Складские зоны должны быть спроектированы или приспособлены для обеспечения надлежащих условий хранения. В частности, они должны быть чистыми и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура, влажность), то они должны быть обеспечены, проверены и проконтролированы.

3.20. В местах приемки и отправки должна быть обеспечена защита материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы так, чтобы тара с поступающей продукцией перед складированием, при необходимости, была очищена.

3.21. Если статус карантина гарантируется только хранением продукции в отдельных зонах, то такие зоны должны быть ясно маркированы, а доступ туда разрешен только уполномоченному персоналу. Любая система, применяющаяся вместо физического карантина, должна обеспечивать идентичную безопасность.

3.22. Обычно должна быть отдельная зона для отбора проб исходного сырья. Если отбор проб осуществляется в зоне хранения, то он дол-

жен проводиться таким образом, чтобы предотвратить контаминацию или перекрестную контаминацию.

3.23. Для хранения бракованных, отозванных или возвращенных исходного сырья, материалов или продукции должны быть предусмотрены изолированные зоны.

3.24. Сильнодействующие вещества или продукция должны храниться в безопасных и защищенных зонах.

3.25. Маркированные упаковочные материалы считаются критическими для соответствия лекарственного средства, и следует уделять особое внимание безопасному и надежному хранению этих материалов.

### **Зоны контроля качества**

3.26. Как правило, лаборатории по контролю качества должны быть отделены от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий по контролю биологических, микробиологических препаратов и радиоизотопов, которые должны быть также отделены и друг от друга.

3.27. Контрольные лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствовать проводимым в них операциям. Во избежание путаницы и перекрестной контаминации они должны быть достаточно просторны. Должны быть выделены соответствующие и подходящие площади для хранения образцов и протоколов.

3.28. Для чувствительных приборов, нуждающихся в защите от электрических помех, вибрации, влажности и т.д., могут быть необходимы отдельные комнаты.

3.29. В лабораториях, где обращаются со специфическими субстанциями, такими как биологические и радиоактивные образцы, необходимо соблюдать специальные требования.

### **Вспомогательные зоны**

3.30. Комнаты отдыха и столовая должны быть отделены от других зон.

3.31. Помещения для смены одежды, душевые, комнаты для мытья рук и туалетные комнаты должны быть легко доступны и соизмеримы с числом пользователей. Туалеты не должны непосредственно сообщаться с производственными или складскими зонами.

3.32. Мастерские, по возможности, должны быть отделены от производственных зон. Если запасные части и инструменты хранятся в производственной зоне, то они должны содержаться в предусмотренных для этого комнатах или местах.

3.33. Помещения, в которых содержатся животные, должны быть хорошо изолированы от других зон, иметь отдельный вход (проход для животных) и системы обработки воздуха.

3.34. Производственное оборудование должно быть спроектировано, размещено и обслужено таким образом, чтобы оно соответствовало своему назначению.

3.35. Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны представлять опасности для качества продукции.

3.36. Производственное оборудование должно быть спроектировано таким образом, чтобы его можно было легко и тщательно очищать. Его очистка должна проводиться в соответствии с методиками, подробно изложенными в письменной форме; оборудование должно храниться только в чистом и сухом состоянии.

3.37. Оборудование (*инвентарь*), применяемое для мытья и очистки, должно быть выбрано и использовано так, чтобы оно не стало источником контаминации.

3.38. Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы не допустить риска ошибок или контаминации.

3.39. Производственное оборудование не должно представлять никакой опасности для продукции. Части производственного оборудования, соприкасающиеся с продукцией, не должны вступать с ней в реакцию, выделять или абсорбировать вещества в такой степени, чтобы это могло повлиять на качество продукции и представлять поэтому какую-либо опасность.

3.40. Для производственных и контрольных операций должны иметься в распоряжении весы и оборудование для измерений с соответствующими диапазоном и точностью.

3.41. Средства измерений, весы, регистрирующие и контрольные приборы через определенные промежутки времени должны быть прокалиброваны и поверены подходящими методами. Должны быть сохранены соответствующие протоколы таких испытаний.

3.42. Стационарные трубопроводы должны быть ясно маркированы с указанием их содержимого и, при необходимости, направления потока.

3.43. Трубопроводы для дистиллированной, деионизированной и, при необходимости, другой воды должны подвергаться санитарной обработке в соответствии с письменными методиками, в которых подробно изложены установленные пределы микробной контаминации, а также принимаемые меры.

3.44. Неисправное оборудование, по возможности, должно быть удалено из производственных зон и зон контроля качества или, по меньшей мере, ясно промаркировано как неисправное.



## ГЛАВА 4. ДОКУМЕНТАЦИЯ

### Принцип

Надлежащая документация составляет неотъемлемую часть системы обеспечения качества. Ясно написанная документация предотвращает ошибки, возникающие вследствие устного общения, и позволяет проследить историю серии. Спецификации, регламенты и инструкции, методики и протоколы не должны содержать ошибок и должны иметься в распоряжении в письменном виде. Первостепенную важность имеет четкость документов.

### Общие требования

4.1. Спецификации подробно описывают требования, которым должны соответствовать используемые или получаемые во время производства продукция или материалы. Они служат основой для оценки качества.

Регламенты производства, технологические инструкции и инструкции по упаковке содержат сведения о всем используемом исходном сырье и устанавливают все технологические процессы и операции по упаковке.

Методики дают указания для выполнения определенных операций, например, очистки, переодевания, контроля окружающей среды, отбора проб, испытаний, эксплуатации оборудования.

Протоколы документируют историю каждой серии продукции, включая ее распространение, и также все другие относящиеся к делу обстоятельства, касающиеся качества готовой продукции.

4.2. Документы должны быть тщательно разработаны, подготовлены, пересмотрены и распространены. Они должны строго соответствовать определенным частям производственной лицензии и регистрационного досье.

4.3. Документы должны быть утверждены, подписаны и датированы соответствующими и уполномоченными лицами.

4.4. Содержание документов должно быть недвусмысленным; должны быть ясно изложены их название, тип и назначение. Расположение документов должно быть упорядоченным, и они должны легко контролироваться. Копии документов должны быть ясными и разборчивыми. Копирование рабочих документов с документов-оригиналов не должно приводить ни к каким ошибкам, вносимым в процессе копирования.

4.5. Документы должны регулярно пересматриваться и поддерживаться в соответствии с современными требованиями. Если документ был

пересмотрен, то должны быть проведены мероприятия, предотвращающие ошибочное применение замененных документов.

4.6. Документация не должна быть рукописной; однако, если в документы требуется внесение данных, это может быть сделано рукописным способом ясно и четко; записи не должны поддаваться стиранию. Для таких записей должно быть предусмотрено достаточно места.

4.7. Любое изменение, вносимое в документ, должно быть подписано и датировано; изменение должно позволять прочтение первоначальной информации. При необходимости, должна быть запротоколирована причина изменения.

4.8. Протоколы должны составляться и завершаться во время каждого предпринимаемого действия и таким образом, чтобы можно было проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства лекарственных средств. Они должны сохраняться, по меньшей мере, один год после истечения срока годности готовой продукции.

4.9. Данные могут быть записаны с помощью электронной системы обработки данных, фотографических или других надежных средств. При этом требуется иметь подробные методики касательно используемой системы, и точность записей должна быть проверена. Если документация ведется с помощью электронной системы обработки данных, то только уполномоченные лица должны иметь возможность вводить данные в компьютер или изменять их; изменения и стирания следует протоколировать; доступ к информации должен быть ограничен паролями или другими средствами. Результаты введения критических данных должны находиться под независимым контролем. Протоколы серии, хранящиеся в электронной памяти, должны быть защищены путем создания копии на магнитном носителе, микрофильмирования, распечатки на бумаге или другим способом. Особенно важно, чтобы во время хранения информация была легко доступна.

#### Требуемая документация

##### 4.10. Спецификации

Должны иметься соответствующим образом санкционированные и датированные спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы, а также на готовую продукцию; при необходимости, также должны иметься в распоряжении спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию.

#### Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы

4.11. Спецификации на исходное сырье и первичные или маркированные упаковочные материалы должны содержать, если это применимо:

- а) описание материалов, включающее:
  - установленное наименование и ссылку на внутренний код;

- ссылку на монографию фармакопеи при ее наличии;
- утвержденных поставщиков и, при возможности, изготовителя продукции;
- образец маркированных материалов;
- б) указания по отбору проб и проведению испытаний или ссылку на методики;
- с) качественные и количественные требования с указанием допустимых пределов;
- д) условия хранения и меры предосторожности;
- е) максимальный период хранения до переконтроля.

### **Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию**

4.12. Должны иметься спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию, если они закупаются или сбываются или, если данные о промежуточной продукции используются для оценки готовой продукции. Эти спецификации соответственно должны быть подобны спецификациям на исходное сырье или на готовую продукцию.

### **Спецификации на готовую продукцию**

- 4.13. Спецификации на готовую продукцию должны включать:
- а) утвержденное наименование продукции и ссылку на код, где это применимо;
  - б) состав или ссылку на него;
  - с) описание лекарственной формы и подробности упаковки;
  - д) указания по отбору проб и проведению испытаний или ссылку на методики;
  - е) качественные и количественные требования с указанием допустимых пределов;
  - ф) условия хранения и любые особые меры предосторожности при обращении, когда это необходимо;
  - г) срок годности.

### **Пропись и технологические инструкции\***

На каждый вид производимой продукции и каждый размер серии необходимо иметь пропись и технологические инструкции, которые должны быть официально санкционированы. Они часто объединены в один документ.

---

\* Это выражение соответствует понятию "регламент производства" (замечание редакции).

4.14. Пропись должна включать:

- а) наименование продукции со ссылкой на код продукции в соответствии с ее спецификацией;
- б) описание лекарственной формы, дозировки продукции и размера серии;
- с) перечень всего используемого исходного сырья с указанием количества каждого, обозначенного используемым утвержденным наименованием и ссылкой, уникальную для этого сырья; должно быть приведено любое вещество, которое может исчезнуть в ходе технологического процесса;
- д) данные об ожидаемом выходе готовой продукции с указанием допустимых пределов и выходы соответствующей промежуточной продукции, где это возможно.

4.15. Технологические инструкции должны включать:

- а) данные о месте ведения процесса и об основном применяемом оборудовании;
- б) методы или ссылки на методы, используемые для подготовки наиболее необходимого оборудования (например, очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);
- с) инструкции, подробно описывающие каждое действие (например, контроль сырья, предварительную обработку, порядок загрузки сырья, время смешивания, температурные режимы);
- д) инструкции по каждой контрольной операции в процессе производства с указанием предельных значений;
- е) при необходимости, требования к хранению нерасфасованной продукции, включая тару, маркировку и специальные условия хранения, где это требуется;
- ф) все подлежащие соблюдению особые меры предосторожности.

### **Инструкции по упаковке**

4.16. Для каждого продукта, размера и типа упаковки должны иметься официально санкционированные инструкции по упаковке. Как правило, они должны включать следующие сведения или содержать ссылки на них:

- а) наименование продукта;
- б) описание его лекарственной формы и дозировку, где это необходимо;
- с) количество продукта в окончательной упаковке, выраженное в штуках, массе или объеме;
- д) полный перечень всех упаковочных материалов, требуемых для серии стандартного размера, включая количества, размеры и типы с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый упаковочный материал;

е) при необходимости, образец или копию соответствующих маркированных упаковочных материалов и образцы, позволяющие увидеть, куда ставить номер серии и срок годности продукции;

ф) подлежащие соблюдению особые меры предосторожности, включая тщательную проверку зоны и оборудования для того, чтобы удостовериться в очистке линии перед началом работы;

г) описание процесса упаковки со всеми основными вспомогательными операциями и используемым оборудованием;

h) подробное описание контроля в процессе производства с инструкциями по отбору проб и допустимыми предельными значениями.

### **Протоколы производства серии**

4.17. На каждую изготовленную серию должен быть сохранен протокол производства серии. Он должен быть основан на соответствующих частях действующих прописи и технологических инструкций. Метод подготовки таких протоколов должен быть таким, чтобы можно было избежать ошибок при копировании. Протокол должен содержать номер изготовленной серии.

Перед началом любого технологического процесса должно быть запротоколировано, что оборудование и рабочая зона освобождены от предыдущей продукции, документов и материалов, не требующихся для планируемого процесса, и что оборудование является чистым и готовым к эксплуатации.

В ходе технологического процесса во время каждого предпринимаемого действия информация о нем должна быть запротоколирована; по завершении операций протокол должен быть согласован, датирован и подписан лицом, ответственным за технологический процесс, и содержать следующую информацию;

а) наименование продукции;

б) даты и время начала процесса, основных промежуточных стадий и завершения производства;

с) фамилия лица, ответственного за каждую стадию производства;

д) инициалы операторов различных важных действий по производству и, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций (например, взвешивание);

е) номер серии и/или номер аналитического контроля, а также фактически отвешенное количество каждого исходного сырья (включая номер серии и количество любого добавленного регенерированного или переработанного сырья);

ф) любые относящиеся к делу производственные операции или происшествия, а также важнейшее использованное оборудование;

г) протокол контроля в процессе производства и инициалы лица (лиц), выполнившего(их) их, а также полученные результаты;

- h) выход продукции на различных стадиях производства;
- i) подробные сведения об особых проблемах; санкционированное подписью разрешение на любое отклонение от прописи и технологических инструкций.

### **Протоколы упаковки серии**

4.18. На каждую изготовленную серию или часть серии должен быть сохранен протокол упаковки серии. Он должен основываться на соответствующих частях инструкций по упаковке; метод подготовки таких протоколов должен быть таким, чтобы можно было избежать ошибок при копировании. Протокол должен содержать номер серии и количество нерасфасованной продукции, которая должна быть упакована, а также номер серии и планируемое количество готовой продукции, которая будет получена.

Перед началом любой операции по упаковке должно быть запротоколировано, что оборудование и рабочая зона освобождены от предыдущей продукции, документов и материалов, не требующихся для планируемых операций по упаковке, и что оборудование является чистым и готовым к эксплуатации.

Во время каждого предпринимаемого действия информация о нем должна быть запротоколирована; по завершении операций протокол должен быть согласован, датирован и подписан лицом, ответственным за операции по упаковке, и содержать следующую информацию:

- a) наименование продукции;
  - b) дату (даты) и время операций по упаковке;
  - c) фамилию ответственного лица, осуществляющего операцию по упаковке;
  - d) инициалы операторов различных важных действий;
  - e) протоколы проверок идентичности и соответствия инструкциям по упаковке, включая результаты производственного контроля;
  - f) подробности осуществленных операций по упаковке, включая ссылки на использованное оборудование и упаковочные линии;
  - g) при возможности, образцы использованного маркированного упаковочного материала, включая образцы, демонстрирующие нумерацию серии, нанесение срока годности и любых дополнительных печатных надписей;
  - h) подробные сведения об особых проблемах или необычных происшествиях; санкционированное подписью разрешение на любое отклонение от производственной рецептуры и инструкций по упаковке.
- i) количества и ссылку на номер или идентификацию всех маркированных упаковочных материалов и нерасфасованной продукции, выданных, использованных, уничтоженных или возвращенных на склад и количество полученной продукции для того, чтобы подвести соответствующий баланс.

### Приемка

4.19. На приемку каждой поставки каждого исходного сырья, а также первичного и маркированного упаковочного материала должны иметься письменные методики и протоколы.

4.20. Протоколы приемки должны включать:

- а) наименование материала на накладной и на таре;
- б) внутризаводское наименование и/или код материала (если оно отличается от наименования по пункту (а);
- с) дату получения;
- д) наименование поставщика и, при возможности, производителя;
- е) номер серии производителя или ссылку;
- ф) общее количество и число полученных единиц упаковки;
- г) номер серии, присвоенный после приемки;
- х) любые примечания, относящиеся к делу (например, по состоянию тары).

4.21. Должны иметься письменные методики по внутризаводской маркировке, карантину и хранению исходного сырья, упаковочных материалов и, если необходимо, других материалов.

### Отбор проб

4.22. Должны иметься письменные методики для отбора проб, содержащие сведения о лице(ах), уполномоченных производить взятие проб, об используемых методах и оборудовании, количествах, которые должны быть отобраны, и любых подлежащих соблюдению мерах предосторожности во избежание контаминации материала или любого ухудшения его качества (см. главу 6, пункт 13).

### Проведение испытаний

4.23. Должны иметься письменные методики для испытания материалов и продукции на различных стадиях производства, описывающие методы и используемое оборудование. Проведенные испытания должны быть запротоколированы (см. главу 6, пункт 17).

### Прочее

4.24. Должны иметься в распоряжении письменные методики, описывающие порядок разрешения и отклонения материалов и продукции, в частности, разрешения на продажу готовой продукции уполномоченным(и) лицом(ами) в соответствии с требованиями статьи 22 Директивы 75/319/ЕЕС.

4.25. Должны быть сохранены протоколы распределения *[реализации]* каждой серии продукции в целях облегчения, при необходимости, отзыва этой серии (см. главу 8).

4.26. Должны иметься письменные методики и относящиеся к ним протоколы предпринятых действий или сделанных заключений по:

- валидации;
- монтажу и калибровке оборудования;
- техническому обслуживанию, очистке и санитарной обработке;
- вопросам персонала, включая обучение, переобучение и гигиену;
- контролю окружающей среды;
- борьбе с вредными насекомыми и животными;
- жалобам;
- отзывам;
- возвратам.

4.27. Для особо важных единиц производственного и контрольного оборудования должны иметься в распоряжении ясные методики по эксплуатации.

4.28. Для наиболее важного или критического оборудования должны вестись журналы, в которых протоколируют, при необходимости, все процессы валидации, калибровки, работы по техническому обслуживанию, очистке и ремонту с указанием даты и лиц, выполнивших эти работы.

4.29. В журналах также следует регистрировать в хронологическом порядке использование наиболее важного или критического оборудования и зоны, где продукция была подвергнута обработке.

## **ГЛАВА 5. ПРОИЗВОДСТВО**

### **Принцип**

Производственные операции должны осуществляться по ясно определенным методикам; они должны подчиняться принципам надлежащей производственной практики с целью получения продукции требуемого качества и находиться в соответствии с относящимися к ним частями производственной лицензии и регистрационного досье.

### **Общие требования**

5.1. Производство должно выполняться и контролироваться компетентными людьми.

5.2. Любое обращение с веществами, материалами и продукцией, такое как получение и карантин, отбор проб, хранение, маркировка, приготовление и распределение, обработка, упаковка и реализация, должно осуществляться в соответствии с письменными методиками или инструкциями и, где необходимо, протоколироваться.



5.3. Все поступающие материалы должны быть проверены, чтобы гарантировать, что поставка соответствует заказу. Тара, при необходимости, должна быть очищена и маркирована с нанесением предписанной информации.

5.4. Повреждения тары и любая другая проблема, которые могли бы неблагоприятно повлиять на качество материала, должны быть исследованы и запротоколированы, а информация о них доложена в отдел контроля качества.

5.5. Поступающие материалы и готовая продукция немедленно после получения или обработки вплоть до выдачи разрешения на использование или реализацию должны содержаться в карантине посредством раздельного хранения или соответствующих административных мероприятий.

5.6. С промежуточной и нерасфасованной продукцией, закупаемой как таковой, при получении следует обращаться как с исходным сырьем.

5.7. Все исходное сырье, материалы и продукция должны храниться в соответствующих условиях, установленных производителем, и упорядоченным образом для обеспечения разделения по сериям и оборачиваемости складского запаса.

5.8. Необходимо, чтобы были проведены проверки выходов и сопоставление количеств, чтобы гарантировать, что нет никаких отклонений, выходящих за допустимые пределы.

5.9. Работы с различной продукцией не должны осуществляться одновременно или последовательно в одном и том же помещении за исключением тех случаев, когда не существует риска перепутывания или перекрестной контаминации.

5.10. На каждой стадии обработки продукция, исходное сырье и материалы должны быть защищены от микробной и другой контаминации.

5.11. При работе с сухими веществами и продукцией должны быть предприняты особые меры предосторожности в целях предотвращения образования и распространения пыли. Это особенно важно при обращении с сильнодействующими или сенсibiliзирующими веществами.

5.12. В течение всего времени обработки все используемые материалы, тара для нерасфасованной продукции, основные единицы оборудования и, при необходимости, комнаты должны быть маркированы этикетками или иным способом с указанием на обрабатываемой продукции или веществах их активности (при необходимости) и номера серии. При необходимости, такая маркировка должна также идентифицировать стадию производства.

5.13. Этикетки, прикрепленные к таре, оборудованию или помещениям должны быть ясными, однозначными и соответствовать форме, принятой на фирме. Часто полезно в дополнение к словесной информации на этикетках для указания статуса (например, в карантине, принято,

отклонено, чистое,...) использовать (различные) цвета.

5.14. Должны быть проведены проверки, гарантирующие надлежащее соединение трубопроводов и других частей оборудования, применяемых для транспортирования продукции из одной зоны в другую.

5.15. Насколько возможно, следует избегать любого отклонения от инструкций или методик. Если отклонение происходит, то оно должно быть письменно санкционировано компетентным лицом с привлечением, при необходимости, отдела контроля качества.

5.16. Доступ в производственные помещения должен быть разрешен только уполномоченному персоналу.

5.17. Как правило, следует избегать производства продукции медицинского назначения в зонах и с помощью оборудования, предназначенных для производства лекарственных средств.

### **Предотвращение в производстве перекрестной контаминации**

5.18. Должна быть исключена контаминация исходного сырья или продукции другим сырьем или продукцией. Этот риск случайной перекрестной контаминации возникает в результате неконтролируемого распространения пыли, газов, паров, аэрозолей или организмов, в результате обработки веществ и продукции, вследствие наличия остатков в оборудовании и при ношении технологической одежды. Степень риска меняется в зависимости от типа загрязняющего вещества и загрязненной продукции. К наиболее опасным загрязняющим веществам относятся высокосенсибилизирующие вещества, биологические препараты, содержащие живые микроорганизмы, определенные гормоны, цитостатики и другие сильнодействующие вещества. Наиболее значимой контаминация является для продукции, предназначенной для инъекций, принимаемой в больших дозах и/или длительное время.

5.19. Перекрестная контаминация должна быть предотвращена с помощью соответствующих технических или организационных мероприятий, например:

а) производство в отдельных зонах (требуется для такой продукции, как пенициллины, живые вакцины, препараты, содержащие живые бактерии, и некоторые другие биологические препараты), или производство кампаниями (с разделением во времени) с последующей соответствующей очисткой;

б) организация подходящих воздушных шлюзов и вытяжных устройств;

с) сведение к минимуму риска контаминации, возникающего вследствие рециркуляции или повторного поступления необработанного или недостаточно обработанного воздуха;

д) хранение защитной одежды внутри зон, где обрабатывается продукция, создающая особенно большой риск перекрестной контаминации;

е) применение методик очистки и деконтаминации с известной эффективностью, так как неэффективно очищенное оборудование является обычным источником перекрестной контаминации;

ф) использование «закрытых систем» производства;

г) испытание на наличие остатков и применение этикеток, указывающих статус очистки оборудования.

5.20. Мероприятия по предотвращению перекрестной контаминации и их эффективность должны периодически проверяться в соответствии с установленными методиками.

## **Валидация**

5.21. Исследования по валидации должны укреплять надлежащую производственную практику; их следует проводить в соответствии с установленными методиками. Результаты и заключения должны быть запроколированы.

5.22. Когда принимают новую пропись или метод приготовления, должны быть предприняты действия, демонстрирующие их пригодность для рутинного (серийного) производства. Должно быть показано, что установленный процесс, используемые материалы и предписанное оборудование позволяют постоянно производить продукцию требуемого качества.

5.23. Существенные изменения производственного процесса, включая любое изменение оборудования или материалов, которое может повлиять на качество продукции и/или воспроизводимость процесса, должны пройти валидацию.

5.24. Технологические процессы и методики должны подвергаться периодической критической ревалидации, чтобы гарантировать, что они способны приводить к ожидаемым результатам,

## **Исходное сырье**

5.25. Закупка исходного сырья является важной операцией, в которую должен быть вовлечен персонал, располагающий подробными и полными сведениями о поставщиках.

5.26. Исходное сырье должно закупаться только у утвержденных поставщиков, указанных в соответствующей спецификации, и, при возможности, непосредственно у производителя. Рекомендуются, чтобы спецификации, установленные производителем для исходного сырья, были обсуждены с поставщиками. Полезно, чтобы все аспекты производства и контроля исходного сырья касательно требований к обращению, маркировке, упаковке, а также реклакации и методики отклонения были обсуждены между производителем и поставщиком.

5.27. В каждой поставке тару следует контролировать на целостность

упаковки и пломб, а также на соответствие между сведениями, указанными в накладной и на этикетках поставщика.

5.28. Если одна поставка сырья состоит из различных серий, то каждую серию необходимо рассматривать как отдельную в отношении отбора проб, проведения испытания и выдачи разрешения на использование.

5.29 Находящееся в складской зоне исходное сырье должно быть соответствующим образом маркировано (см. главу 5, пункт 13). Этикетки должны содержать, по меньшей мере, следующую информацию:

- утвержденное наименование продукции и, при необходимости, ссылку на внутризаводской код;
- номер серии, присвоенный при получении;
- при необходимости, статус содержимого (например, в карантине, на испытании, разрешено, отклонено);
- при необходимости, срок годности или дату, после которой необходим переконтроль.

Если используются полностью компьютеризированные системы хранения, то вышеуказанная информация не обязательно должна содержаться на этикетке в разборчивой форме.

5.30. С помощью соответствующих методик и мероприятий должна быть гарантирована идентичность содержимого каждой единицы тары с исходным сырьем. Тара с нерасфасованной продукцией, из которой были отобраны пробы, должна быть идентифицирована (см. главу 6, пункт 13).

5.31. Должно использоваться только то исходное сырье, которое разрешено отделом контроля качества и срок хранения которого еще не истек.

5.32. Исходное сырье должно выдаваться только назначенными лицами в соответствии с письменной методикой, чтобы гарантировать, что нужное сырье точно отвешено или отмерено в чистую и надлежащим образом маркированную тару.

5.33. Каждый выданный исходный материал и его масса или объем должны быть подвергнуты независимой проверке, которая должна быть запротоколирована.

5.34. Сырье, выданное для производства каждой серии продукции, должно храниться рядом и быть отчетливо маркировано как таковое.

### **Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция**

5.35. Перед началом любой технологической операции должны быть предприняты меры, гарантирующие, что рабочая зона и оборудование являются чистыми и свободными от любого исходного сырья, продукции, остатков продукции или документации, не требующихся для запланированной операции.

5.36. Промежуточная и нерасфасованная продукция должна храниться в подходящих условиях.

5.37. Критические процессы должны пройти валидацию (см. раздел «ВАЛИДАЦИЯ» в настоящей главе).

5.38. Должен быть проведен и заprotoколирован весь необходимый контроль в процессе производства и контроль окружающей среды.

5.39. Любое значительное отклонение от ожидаемого выхода должно быть заprotoколировано и исследовано.

### **Упаковочные материалы**

5.40. Закупке, обращению и контролю первичного и маркированного упаковочного материала следует уделять такое же внимание, как и исходному сырью.

5.41. Особое внимание следует уделять маркированным материалам. Они должны храниться в достаточно безопасных условиях, исключающих доступ посторонних лиц. Разрезанные этикетки и другие разрозненные маркированные материалы следует хранить и транспортировать раздельно в закрытой таре для предотвращения путаницы. Упаковочные материалы должны выдаваться для использования только уполномоченным персоналом в соответствии с утвержденной и задокументированной методикой.

5.42. Каждой поставке или серии маркированного или первичного упаковочного материала должен быть присвоен специфический номер или идентификационный знак.

5.43. Просроченный или вышедший из употребления первичный или маркированный упаковочный материал должен быть уничтожен, а это уничтожение должно быть заprotoколировано.

### **Операции по упаковке**

5.44. При составлении программы для операций по упаковке особое внимание должно быть уделено сведению к минимуму риска перекрестной контаминации, путаницы или подмены. Различная продукция не должна упаковываться в непосредственной близости друг от друга за исключением случаев, предусматривающих физическое разделение.

5.45. Перед началом операций по упаковке должны быть предприняты меры, гарантирующие, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование являются чистыми и свободными от любых использовавшихся ранее продукции, материалов или документов, если они не требуются для запланированной операции. Очистка линии должна осуществляться согласно соответствующему контрольному перечню работ.

5.46. Наименование и номер серии обрабатываемой продукции должны быть наглядно показаны на каждом упаковочном месте или линии.

5.47. Все используемые упаковочные материалы и продукция должны быть проверены при поставке в отдел упаковки в отношении количества, идентичности и соответствия инструкциям по упаковке.

5.48. Подлежащая заполнению тара должна быть чистой. Следует уделить внимание предотвращению и устранению любых загрязнений, таких как осколки стекла и частицы металла.

5.49. Как правило, этикетирование должно осуществляться как можно скорее после фасовки и укупорки. Если это не происходит, необходимо применять соответствующие методики, гарантирующие, что не произойдет путаницы или ошибочного этикетирования.

5.50. Правильность выполнения любой операции по маркировке (например, номеров серий, даты истечения сроков годности), осуществляемой либо как отдельная технологическая операция, либо выполняемой в процессе упаковки, должна быть проверена и запротоколирована. Следует уделять внимание маркировке вручную, которую необходимо регулярно перепроверять.

5.51. Особую осторожность следует соблюдать при использовании разрезанных этикеток, а также когда нанесение печати осуществляется вне упаковочной линии. Обычно этикетки в рулоне предпочтительнее разрезанных этикеток в плане предотвращения путаницы.

5.52. Должны проводиться проверки, гарантирующие, что все электронные устройства считывания кода, счетчики этикеток и аналогичные устройства работают правильно.

5.53. Информация на упаковочных материалах, которая наносится путем печатания или тиснения, должна быть отчетливой, устойчивой к действию света (выгоранию) и стиранию.

5.54. Контроль продукции на линии во время упаковки должен включать, по меньшей мере, проверку следующего:

- a) общий внешний вид упаковок;
- b) комплектность упаковок;
- c) правильность использования продукции и упаковочных материалов;
- d) правильность нанесения любой печати;
- e) правильность функционирования контрольных устройств на линии.

Образцы, взятые с упаковочной линии, не должны возвращаться обратно.

5.55. Если при упаковке продукции произошли непредвиденные события, то такая продукция может быть снова возвращена в процесс после проведения специальной инспекции, исследования и по разрешению уполномоченного персонала. Следует сохранить подробный протокол этой операции.

5.56. Любое существенное или необычное расхождение, установленное во время подведения баланса между количеством нерасфасованной продукции и маркированного упаковочного материала и числом произведенных единиц (*готовой продукции*), должно быть исследовано и удовлетворительно объяснено перед реализацией.

5.57. После завершения операции по упаковке весь неиспользованный упаковочный материал с нанесенным номером серии должен быть уничтожен, а факт уничтожения запротоколирован. Возвращение на склад материалов, на которых не проставлен код (*номер серии*), должно производиться в соответствии с документированной методикой.

### **Готовая продукция**

5.58. Готовая продукция перед окончательным разрешением ее реализации должна содержаться в карантине в условиях, установленных производителем.

5.59. Оценка готовой продукции и документации, необходимая перед выпуском продукции для продажи описана в главе 6 (Контроль качества).

5.60. После получения разрешения на реализацию готовая продукция должна храниться как пригодный для использования запас в условиях, установленных производителем.

### **Забракованные, утилизированные и возвращенные материалы**

5.61. Забракованные материалы и продукция должны быть ясно маркированы как таковые и храниться отдельно в зонах с ограниченным доступом. Их следует либо возвращать поставщикам, либо, по возможности, перерабатывать, либо уничтожать. Любое из предпринятых действий должно быть разрешено и запротоколировано уполномоченным персоналом.

5.62. Переработка забракованной продукции может проводиться в исключительных случаях. Это разрешается только, если качество готовой продукции не ухудшается, если соблюдаются спецификации и если переработка осуществляется в соответствии с установленными и санкционированными методиками после оценки существующего риска. Протокол переработки должен быть сохранен.

5.63. Утилизация всей серии или части предыдущих серий, соответствующих требованиям качества, путем включения в серию такой же продукции на определенной стадии производства должно быть заранее санкционировано. Такая утилизация должна осуществляться в соответствии с установленной методикой после оценки возникающего риска, включая любое возможное влияние на срок годности. Действия по утилизации должны быть запротоколированы.

5.64. Необходимость дополнительных испытаний любой готовой продукции, которая была переработана или в которую была включена утилизированная продукция, должна быть определена отделом контроля качества.

5.65. Продукция, возвращенная из продажи и вышедшая из-под контроля производителя, должна быть уничтожена за исключением случаев, когда нет сомнений, что ее качество является удовлетворительным; вопрос о ее возвращении в продажу, перемаркировке или включении в последующую серию может быть рассмотрен только после критической оценки отделом контроля качества, проведенной в соответствии с письменной методикой. При такой оценке должны быть приняты во внимание тип (*природа*) продукции, особые требования к условиям хранения, ее состояние и история, а также время, прошедшее с момента выпуска. При возникновении любого сомнения касательно качества продукции не может рассматриваться вопрос о ее повторном выпуске или повторном использовании, хотя возможно проведение принципиальной химической переработки для регенерации лекарственного вещества. Любое предпринятое действие должно быть соответствующим образом протоколировано.

## **ГЛАВА 6. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

### **Принцип**

Контроль качества имеет отношение к отбору проб, спецификации и проведению испытаний, а также связан с организацией, документированием и процедурами выдачи разрешений, которые гарантируют, что проведены необходимые относящиеся к делу испытания и что исходное сырье и материалы не были разрешены для использования, а продукция не была разрешена для продажи или поставки прежде, чем их качество не было признано удовлетворительным. Контроль качества не ограничивается лабораторными работами, он должен быть вовлечен в принятие всех решений, касающихся качества продукции. Независимость контроля качества от производства считается основным принципом для удовлетворительной работы отдела контроля качества (см. также главу 1).

### **Общие требования**

6.1. Каждый держатель лицензии на производство должен иметь отдел контроля качества. Этот отдел должен быть независимым от других отделов и находиться под руководством лица, имеющего соответствующую квалификацию и опыт, в распоряжении которого имеется одна или



несколько контрольных лабораторий. Должны иметься в наличии достаточные ресурсы, чтобы гарантировать, что все мероприятия по контролю качества проводятся эффективно и надежно.

6.2. Основные обязанности руководителя отдела контроля качества обобщены в главе 2. Отдел контроля качества в целом может иметь также и другие обязанности, такие как разработка, валидация и выполнение всех методик по контролю качества, хранение контрольных образцов сырья, материалов и продукции, обеспечение правильной маркировки тары с материалами и продукцией, наблюдение за стабильностью продукции, участие в расследовании рекламаций в отношении качества продукции и т.д. Все эти операции должны осуществляться в соответствии с письменными методиками и, при необходимости, протоколироваться.

6.3. Оценка готовой продукции должна охватывать все относящиеся к делу факторы, включая условия производства, результаты испытаний в процессе производства, обзор производственной (включая упаковочную) документации, соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку окончательной готовой упаковки.

6.4. Персонал отдела контроля качества должен иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и исследований.

### **Надлежащая лабораторная практика контроля качества**

6.5. Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны отвечать общим и специфическим требованиям к зонам контроля качества, приведенным в главе 3.

6.6. Персонал, помещения и оборудование в лабораториях должны соответствовать задачам, обусловленным характером и масштабами производственных операций. Использование посторонних лабораторий в соответствии с принципами, подробно изложенными в главе 7 «Производство и анализ по контракту», может допускаться по особым причинам, но это должно быть отражено в протоколах контроля качества.

### **Документация**

6.7. Лабораторная документация должна следовать принципам, приведенным в главе 4. Основная часть этой документации имеет отношение к контролю качества и следующие элементы этой документации должны находиться в распоряжении отдела контроля качества:

- спецификации;
- методики отбора проб;
- методики проведения испытаний и протоколы (включая аналитические рабочие таблицы и/или лабораторные журналы);
- аналитические отчеты и/или сертификаты;

- данные по контролю окружающей среды, если требуются;
- при необходимости, протоколы валидации методов испытания;
- методики и протоколы калибровки приборов и технического обслуживания оборудования.

6.8. Любая документация по контролю качества, относящаяся к протоколу серии, должна сохраняться один год после истечения срока годности серии и, по меньшей мере, пять лет после выдачи сертификата согласно статье 22.2 Директивы 75/319/ЕЕС.

6.9. Для некоторых видов данных (например, результаты аналитических испытаний, выходы, результаты контроля окружающей среды и др.) рекомендуется составлять протоколы способом, позволяющим оценить тенденцию (тренданализ).

6.10. В дополнение к информации, являющейся частью протокола серии, должны сохраняться и быть легко доступны другие первичные данные, зафиксированные в таких документах, как лабораторные журналы и/или протоколы.

### **Отбор проб**

6.11. Взятие пробы должно осуществляться в соответствии с утвержденными письменными методиками, которые описывают:

- метод отбора проб;
- используемое оборудование;
- количество пробы, которое должно быть отобрано;
- инструкции по любому требуемому разделению пробы;
- тип и состояние тары, используемой для пробы;
- идентификацию тары с отобранными пробами;
- любые подлежащие соблюдению особые меры предосторожности, особенно при отборе проб стерильных или вредных веществ;
- условия хранения;
- инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

6.12. Переданные для испытаний пробы должны быть репрезентативны для серии исходного сырья, материалов или продукции, из которой они отобраны. Могут быть также отобраны другие пробы для контроля наиболее важных этапов процессов (например, начало или окончание процесса).

6.13. Тара для проб должна быть снабжена этикеткой с указанием содержимого, номера серии, даты отбора пробы и контейнеров, из которых были отобраны пробы.

6.14. Контрольные образцы каждой серии готовой продукции должны сохраняться до одного года после истечения срока годности. Готовая продукция должна обычно находиться в своей окончательной упаковке и храниться в рекомендуемых условиях. Образцы исходного сырья (кроме растворителей, газов и воды) должны сохраняться, по меньшей

мере, два года\* после выпуска продукции, если это позволяет их стабильность. Контрольные образцы сырья, материалов и продукции должны быть в достаточном количестве, которое позволяет осуществить, по меньшей мере, полный переконтроль.

### Проведение испытаний

6.15. Аналитические методы должны пройти валидацию.

Все операции по проведению испытаний, описанные в регистрационном досье должны быть выполнены в соответствии с утвержденными методами.

6.16. Полученные результаты должны протоколироваться и проверяться, чтобы убедиться в их соответствии друг другу. Все вычисления должны тщательно проверяться.

6.17. Выполненные испытания должны протоколироваться и протоколы должны включать, по меньшей мере, следующие данные:

а) наименование сырья или продукции и, при необходимости, лекарственная форма;

б) номер серии и, при необходимости, название производителя и/или поставщика;

в) ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний;

г) результаты испытания, включая наблюдения и вычисления, и ссылку на все сертификаты анализов;

д) даты проведения испытаний;

е) инициалы лиц, выполнивших испытание;

ж) инициалы лиц, проверивших проведение испытаний и вычисления, при необходимости;

з) ясное заключение о выдаче разрешения или об отклонении (или решение о другом статусе) и датированная подпись назначенного ответственного лица.

6.18. Весь контроль в процессе производства, включая и тот, который выполняется в производственной зоне производственным персоналом, должен осуществляться в соответствии с методами, утвержденными отделом контроля качества, а результаты должны протоколироваться.

6.19. Особое внимание следует уделять качеству лабораторных реактивов, мерной посуды и титрованных растворов, стандартных образцов и культуральных сред. Они должны готовиться в соответствии с письменными методиками.

6.20. Лабораторные реактивы, предназначенные для длительного использования, должны быть маркированы с указанием даты пригото-

---

*\* В Федеративной Республике Германии, во Франции, Бельгии и Греции образцы исходного сырья должны сохраняться столько же, сколько и соответствующая готовая продукция.*

ления и подписью лица, приготовившего их. Срок годности нестабильных реактивов и культуральных сред, а также особые условия хранения должны быть указаны на этикетке. Кроме того, для титрованных растворов должны быть указаны дата последнего установления титра и соответствующий последний поправочный коэффициент.

6.21. При необходимости, на емкости должна быть указана дата получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов и стандартных образцов). Необходимо соблюдать инструкции по использованию и хранению. В определенных случаях может быть необходимо проведение испытания на идентичность и/или иное испытание реактивов после получения или перед использованием.

6.22. Животные, используемые для проведения испытаний компонентов, материалов или продукции, должны, при необходимости, содержаться в карантине перед работой с ними. Они должны содержаться и контролироваться таким способом, чтобы обеспечить их пригодность для запланированного применения. Животные должны быть идентифицированы, и необходимо вести соответствующие протоколы, отражающие историю их использования.

## **ГЛАВА 7. ПРОИЗВОДСТВО И АНАЛИЗ ПО КОНТРАКТУ**

### **Принцип**

Производство и анализ по контракту должны правильно определяться, согласовываться и контролироваться во избежание недоразумений, которые могут стать причиной неудовлетворительного качества продукции или выполняемых работ. Требуется наличие письменного контракта между Заказчиком и Исполнителем, в котором ясно определены обязанности каждой стороны. В контракте должно быть четко установлено, каким образом уполномоченное лицо, выдающее разрешение на продажу каждой серии продукции, выполняет свои обязанности.

Примечание: Данная глава рассматривает ответственность производителей перед компетентными уполномоченными органами стран-участниц в плане выдачи регистрационного досье и лицензии на производство. Она не предназначена никаким образом влиять на соответствующую ответственность Исполнителя и Заказчика перед потребителем. Это регулируется другими постановлениями Сообщества и национальным правом.

### **Общие требования**

7.1. Должен быть заключен письменный контракт, охватывающий производство и/или анализ по контракту и все, связанные с ним технические соглашения.

7.2. Все договоренности относительно производства и анализа по контракту, включающие любые предложенные изменения технических или иных соглашений, должны находиться в соответствии с регистрационным досье на соответствующую продукцию.

### **Заказчик**

7.3. Заказчик несет ответственность за оценку способности Исполнителя успешно выполнять требуемую работу и за включение в контракт положений, гарантирующих соблюдение принципов и правил GMP, интерпретированных в настоящем Руководстве.

7.4. Заказчик должен обеспечить Исполнителя всей необходимой информацией, чтобы последний мог правильно выполнить контрактные работы в соответствии с регистрационным досье и другими узаконенными требованиями. Заказчик должен гарантировать, что Исполнитель полностью осведомлен о всех связанных с продукцией или работой проблемах, которые могут представлять риск для его помещений, оборудования, персонала, других материалов или другой продукции.

7.5. Заказчик должен гарантировать, что вся произведенная продукция и материалы, поставленные ему Исполнителем, соответствуют своим спецификациям или что продукция была разрешена для реализации уполномоченным лицом.

### **Исполнитель**

7.6. Исполнитель должен иметь подходящие помещения и оборудование, достаточные знания и опыт, а также компетентный персонал для удовлетворительного выполнения работ, порученных Заказчиком. Производство по контракту может брать на себя только производитель, являющийся держателем лицензии на производство.

7.7. Исполнитель должен удостовериться в том, что вся поставленная ему продукция и материалы пригодны для предусмотренной цели.

7.8. Исполнитель не должен передавать третьей стороне никакие работы, порученные ему по контракту, без предварительной оценки и санкционирования договоренностей Заказчиком. Договоренности между Исполнителем и любой третьей стороной должны гарантировать, что информация о производстве и испытаниях предоставляется таким же образом как между первоначальными Заказчиком и Исполнителем.

7.9. Исполнитель должен воздерживаться от любой деятельности, которая может неблагоприятно повлиять на качество продукции, произведенной и/или проанализированной для Заказчика.

7.10. Между Заказчиком и Исполнителем должен быть составлен контракт, в котором определены их обязанности по отношению друг к другу касательно производства и контроля продукции. Технические ас-

пекты контракта должны составляться компетентными лицами, имеющими соответствующие знания фармацевтической технологии, аналитической химии и надлежащей производственной практики. Все договоренности по производству и анализу должны соответствовать регистрационному досье и быть согласованы обеими сторонами.

7.11. В контракте должно быть определено, каким образом уполномоченное лицо, выдающее разрешение на продажу серии, гарантирует, что каждая серия была произведена и проверена в соответствии с требованиями регистрационного досье.

7.12. В контракте должно быть ясно описано, кто является ответственным за закупку сырья и материалов, за проведение испытаний и выдачу разрешения на использование сырья и материалов, за осуществление производства и контроля качества, включая контроль в процессе производства, и кто несет ответственность за отбор проб и анализ. В случае проведения анализа по контракту в договоре необходимо определить, обязан или нет Исполнитель отбирать пробы в помещениях производителя.

7.13. Протоколы производства, анализов и распределения, а также контрольные образцы должны храниться у Заказчика или быть для него доступны. Все протоколы, относящиеся к оценке качества продукции, в случае рекламаций или предполагаемого дефекта должны быть доступны Заказчику и указаны в его методиках отзыва дефектной продукции.

7.14. Контракт должен позволять Заказчику инспектировать условия и технические средства Исполнителя.

7.15. В случае анализа по контракту Исполнитель должен понимать, что он подлежит инспекции компетентным уполномоченным органом.

## **ГЛАВА 8. ЖАЛОБЫ И ОТЗЫВ ПРОДУКЦИИ**

### **Принцип**

Все рекламации, жалобы и другая информация относительно потенциально дефектной продукции должны быть тщательно рассмотрены в соответствии с письменными методиками. Чтобы предусмотреть все непредвиденные обстоятельства и согласно статье 28 Директивы 75/319/ЕЕС, должна быть создана система, которая, при необходимости, позволяет быстро и эффективно отозвать из продажи продукцию с известными или предполагаемыми дефектами.

### **Жалобы**

8.1. Должно быть назначено лицо, ответственное за обработку жалоб и рекламаций и за выбор подлежащих осуществлению мер; в подчи-

нении у этого лица должно быть достаточное количество вспомогательного персонала. Если это лицо не является уполномоченным лицом, то последнее должно быть поставлено в известность о любой жалобе, исследовании или отзыве.

8.2. Должны иметься письменные методики, описывающие действия, которые требуется предпринять в случае жалобы, касающейся возможно дефектной продукции, включая необходимость принятия решения об отзыве.

8.3. Любая рекламация, касающаяся дефекта продукции, должна быть запротоколирована со всеми подробностями, полученными от первоисточника, и тщательно исследована. Лицо, ответственное за контроль качества, как правило, должно принимать участие в изучении такого рода проблем.

8.4. Если дефект продукции обнаружен или предполагается в какой-то одной серии, то должно быть принято решение о проверке других серий, чтобы установить, присущ ли им такой же дефект. В особенности должны быть исследованы другие серии, которые могут содержать продукцию, полученную при переработке дефектной серии.

8.5. Все решения и меры, предпринятые по жалобе, должны быть запротоколированы и включены в соответствующие протоколы серии.

8.6. Записи о жалобах должны регулярно просматриваться для выявления специфических или повторяющихся проблем, требующих внимания и, возможно, отзыва проданной продукции.

8.7. Компетентные уполномоченные органы должны быть проинформированы, если производитель планирует действия, являющиеся следствием ненадлежащего производства, порчи продукции или других серьезных проблем, связанных с качеством продукции.

## **Отзывы**

8.8. Должно быть назначено лицо, ответственное за осуществление и координацию отзывов, в подчинении которого должно находиться достаточное количество персонала для проработки всех сторон отзывов с необходимой срочностью. Это ответственное лицо, как правило, должно быть независимым от организации сбыта и маркетинга. Если это лицо не является уполномоченным лицом, то последнее должно быть поставлено в известность о любом действии по отзыву.

8.9. Должны быть разработаны письменные методики, регулярно проверяемые и, при необходимости, обновляемые, с целью организации всей деятельности по отзыву.

8.10. Необходимо, чтобы действия по отзыву могли быть начаты сразу и в любое время.

8.11. Необходимо сразу проинформировать все компетентные уполномоченные органы всех стран, в которые могла быть поставлена про-

дукция, если продукцию намерены отозвать в связи с имеющимся или предполагаемым дефектом.

8.12. Протоколы распределения должны быть легко доступны лицу(ам), ответственному(ым) за отзывы, и содержать достаточную информацию об оптовиках и непосредственно снабженных заказчиках (с указанием адреса, номеров круглосуточных телефона и/или факса, номеров серии и количества поставленной продукции), включая тех, которые связаны с экспортом продукции и поставкой образцов лекарственных средств.

8.13. Отзыванная продукция должна быть идентифицирована и храниться отдельно в безопасной зоне вплоть до принятия решения о ее судьбе.

8.14. Должен быть запротоколирован весь ход событий в процессе отзыва и выдан окончательный отчет, содержащий соотношение (*баланс*) между поставленным и возвращенным количеством продукции.

8.15. Эффективность по отзывам время от времени должна подвергаться оценке.

## **ГЛАВА 9. САМОИНСПЕКЦИЯ**

### **Принцип**

Самоинспекция должна проводиться с целью контроля выполнения правил и соответствия принципам надлежащей производственной практики, а также предложения необходимых корректирующих мероприятий.

9.1. Вопросы персонала, помещения, оборудование, документация, производство, контроль качества, распределение лекарственных продуктов, договоренности по торговым сделкам с рекламациями и отзывом и самоинспекция должны регулярно исследоваться в соответствии с заранее определенной программой для подтверждения их соответствия принципам обеспечения качества.

9.2. Самоинспекция должна проводиться независимо и обстоятельно назначенным компетентным(и) лицом(ами) из числа сотрудников компании. Может также быть полезен независимый аудит экспертами сторонних организаций.

9.3. Проведение всех самоинспекций должно протоколироваться. Отчеты должны содержать все наблюдения, сделанные во время инспекций и, при необходимости, предложения о корректирующих мероприятиях. Также должны быть составлены официальные отчеты о предпринятых впоследствии действиях.



## Производство стерильных лекарственных продуктов

### Принцип

При производстве стерильной продукции предъявляются особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенными веществами. Это во многом зависит от квалификации, обучения и производственной дисциплины работающего персонала. Гарантирование качества имеет особенно важное значение и этот тип производства должен строго следовать тщательно организованным и прошедшим валидацию методам подготовки и технологическому процессу. Никакая конечная стадия процесса или испытание готовой продукции не могут рассматриваться в качестве единственного фактора, удостоверяющего стерильность или другие стороны качества.

#### Примечание:

Настоящее руководство не устанавливает подробные описания методов определения чистоты воздуха, поверхностей и т.д. по числу микроорганизмов и частиц. По этим вопросам рекомендуется руководствоваться другими документами, такими как стандарты CEN/ISO.

### Общие требования

1. Стерильную продукцию необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые персонала и/или оборудования, сырья и материалов должен осуществляться через воздушные шлюзы. Чистые зоны должны обслуживаться, чтобы соответствовать стандарту чистоты, и снабжаться воздухом, который прошел через фильтры соответствующей эффективности.

2. Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукции и розливу (фасовке) должны осуществляться в отдельных зонах внутри чистой зоны. Производственные операции делятся на две категории: во-первых, когда продукция окончательно стерилизуется в первичной упаковке и, во-вторых, выполняемые в асептических условиях на нескольких или всех стадиях.

3. Чистые зоны для производства стерильной продукции классифицируются в соответствии с требуемыми характеристиками окружающей среды. Каждая производственная операция требует соответствующего уровня чистоты окружающей среды в функционирующем состоянии для сведения к минимуму риска контаминации частицами или микроорганизмами продукции или обрабатываемых материалов.

Для того, чтобы соответствовать требованиям «в функционирующем» состоянии эти зоны должны быть спроектированы так, чтобы обеспечить точно определенный уровень чистоты воздуха в «оснащенном» состоянии. «Оснащенное» состояние - это условие, при котором система чистого помещения полностью подготовлена, производственное оборудование полностью установлено и готово к работе, но персонал отсутствует. «Функционирующее» состояние - это условие, при котором система чистого помещения и оборудование функционирует в установленном режиме с определенным числом работающего персонала.

Для производства стерильных лекарственных средств, как правило, выделяют четыре класса.

**Класс А:** Локальная зона для операций, при которых контаминация представляет высокий риск, например, зоны розлива (фасовки), укупоривания емкостей, вскрытия ампул и флаконов, смешивания в асептических условиях. Как правило, такие условия обеспечиваются ламинарным потоком воздуха на рабочем месте. Системы ламинарного потока воздуха на рабочем месте должны обеспечивать равномерную скорость воздуха  $0,45 \text{ м/с} \pm 20\%$  (руководящий норматив).

**Класс В:** Окружающая среда для зоны класса А в случае приготовления и наполнения в асептических условиях.

**Классы С и D:** Чистые зоны для осуществления менее критических стадий производства стерильной продукции.

Классификация чистых зон по максимально допустимому числу частиц в воздухе приведена в следующей таблице.

Таблица 9

Класс	Оснащенное состояние (b)		Функционирующее состояние	
	Максимально допустимое число частиц в 1 м <sup>3</sup> при размере частиц равном или большем			
	0,5 мкм	5 мкм	0,5 мкм	5 мкм
A	3500	0	3500	0
B (a)	3500	0	350 000	2000
C (a)	350 000	2000	3 500 000	20000
D(a)	3 500 000	20 000	не нормируется (c)	

**Примечания:**

(a) Для достижения классов чистоты В, С и D требуется кратность воздухообмена, учитывающая размер комнаты, находящееся в нем оборудование и персонал. Для зон, имеющих классы чистоты А, В и С, сис-

тема снабжения воздухом должна иметь соответствующие фильтры, такие как фильтры HEPA.

(b) Значения максимально допустимого числа частиц в оснащенном состоянии примерно совпадают с нормами Федерального стандарта США 209 Е и классификацией ISO следующим образом: классы А и В соответствуют классу 100, М 3.5, ISO 5; класс С соответствует классу 10.000, М 5.5, ISO 7; класс D соответствует классу 100.000, М 6.5, ISO 8.

(c) Требования и пределы для этой зоны будут зависеть от характера выполняемых операций.

Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с различными классами чистоты, приведены ниже в таблице (см. также параграфы 11 и 12).

Таблица 10

Класс	Примеры технологических операций для продукции, стерилизуемой в первичной упаковке (см. параграф 11)
A	Наполнение продукцией, когда риск особенно велик
C	Приготовление растворов, когда риск особенно велик. Наполнение продукцией
D	Приготовление растворов и подготовка компонентов (первичной упаковки) для последующего наполнения.

Класс	Примеры технологических операций, проводящихся в асептических условиях (см. параграф 12)
A	Приготовление и наполнение в асептических условиях.
C	Приготовление растворов, подлежащих фильтрации.
D	Работа с компонентами (первичной упаковкой) после мойки.

Допустимое число частиц для «оснащенного» состояния, указанное в таблице, должно достигаться после короткого периода уборки в течение 15-20 минут (руководящий норматив) после завершения операций при отсутствии персонала. Допустимое число частиц для класса А в функционирующем состоянии, приведенное в таблице, должно поддерживаться в зоне, которая непосредственно окружает продукцию всегда, когда продукция или открытая емкость подвергаются воздействию окружающей среды. Принято, что не всегда возможно продемонстрировать соответствие стандартам по содержанию частиц в месте наполнения при ведении технологического процесса вследствие образования частиц или капель из самой продукции.

4. Для контроля различных классов чистоты по частицам в функционирующем состоянии зоны необходимо проверять.

5. Для контроля различных классов микробиологической чистоты в функционирующем состоянии зоны необходимо проверять.

При выполнении операций в асептических условиях должен быть частый контроль с использованием таких методов, как седиментация на пластины, отбор проб из объема воздуха и с поверхностей (например, с помощью смывов и контактных пластин). Методы отбора проб, используемые в функционирующем состоянии, не должны наносить вред защите зоны. Результаты контроля должны быть рассмотрены, когда проводится обзор документации протокола серии для реализации готовой продукции. После критических операций требуется проводить контроль поверхностей и персонала.

Требуется также дополнительно осуществлять микробиологический контроль, когда не проводятся технологические операции, например, после валидации систем, очистки и санитарной обработки.

*Таблица 11*

**Рекомендуемые пределы для микробиологического контроля чистых зон в функционирующем состоянии**

Рекомендуемые пределы микробиологической и контаминации (а)				
Класс	Проба воздуха, КОЕ/м <sup>3</sup>	Седиментация на пластину (d = 90 мм) КОЕ/4 ч (b)	Контактные с пластины (d = 55 мм) КОЕ/пластин	Отпечаток 5 пальцев в перчатке КОЕ/перчатка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Примечания:

(а) Указаны средние значения.

(b) Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов.

6. Должны быть установлены пределы по результатам контроля частиц и микроорганизмов и соответствующие сигналы тревоги и действия. В рабочих методиках должны быть описаны корректирующие действия, если эти пределы превышены.

**Изолирующая технология**

Использование изолирующей технологии сводит к минимуму присутствие человека в производственных зонах, в результате чего значитель-

но снижается риск микробиологической контаминации продукции, производимой в асептических условиях, из окружающей среды.

Имеется много типов изоляторов и передаточных устройств. Изолятор и окружающая его среда должны быть сконструированы таким образом, чтобы в соответствующей зоне достигалось требуемое качество воздуха. Изоляторы, изготовленные из различных материалов, в большей или меньшей степени подвержены повреждениям изоляции и разгерметизации. Конструкции передаточных устройств могут варьировать от устройств с одинарной или двойной дверью до полностью герметизированных систем, включающих стерилизацию. Передача исходного сырья и материалов внутрь и наружу устройства является одним из наиболее серьезных потенциальных источников контаминации. Обычно пространство внутри изолятора является ограниченной зоной для ведения операций, которые требуют самого минимального риска контаминации или его отсутствия, хотя признано, что в рабочей зоне всех таких устройств может отсутствовать ламинарный поток воздуха. Требования к чистоте воздуха в пространстве, окружающем изолятор, зависят от его конструкции и назначения. Чистоту этого пространства необходимо контролировать; в случае производства в асептических условиях для него требуется, по меньшей мере, класс чистоты D.

8. Эксплуатация изоляторов может быть начата только после проведения соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические факторы изолирующей технологии, например, качество воздуха внутри и снаружи (окружающего пространства) изолятора, санитарную обработку изолятора, процессы передачи и целостность изолятора.

9. Постоянно должен проводиться контроль, включающий частые испытания герметичности изолятора и узлов перчатки/рукава.

### **Технология выдувание/наполнение/герметизация**

10. Устройства для выдувания/наполнения/герметизации - это специально сконструированные машины, где в одном автоматическом комплексе в течение одного непрерывного технологического процесса из термопластичного гранулята формируются первичные упаковки, которые затем наполняются и герметизируются. Оборудование для технологии выдувание/наполнение/герметизация, используемое для производства в асептических условиях, снабженное эффективным потоком воздуха с классом А, может быть установлено в окружающей среде, по меньшей мере, с классом С при условии использования одежды для классов А/В. Окружающая среда в оснащенном состоянии должна соответствовать нормам как по числу частиц, так и по содержанию жизнеспособных микроорганизмов, а в функционирующем состоянии - только по содержанию жизнеспособных микроорганизмов. Оборудование для технологии выдувание/наполнение/герметизация, используемое в производстве про-

дукции, стерилизуемой в первичной упаковке, должно быть установлено в окружающей среде, по меньшей мере, класса D.

Учитывая особенности и специфику этой технологии, необходимо уделять особое внимание, по меньшей мере, следующему: конструкции и квалификации оборудования, валидации и воспроизводимости процессов «очистка на месте» и «стерилизация на месте», пространству чистой комнаты, которое является окружающей средой для расположенного там оборудования, обучению оператора и его одежде, а также доступам в критическую зону оборудования, включая любой монтаж в асептических условиях перед началом наполнения.

### **Продукция, стерилизуемая в первичной упаковке**

11. Подготовку первичной упаковки и приготовление большинства продукции необходимо проводить, по меньшей мере, в окружающей среде класса D, чтобы обеспечить достаточно низкий уровень риска контаминации частицами и микроорганизмами, подходящий для фильтрации и стерилизации. Если микробная контаминация представляет особый риск для продукции, например, когда продукция является хорошей питательной средой для роста микроорганизмов, или ее стерилизации предшествует достаточно длительный период времени, или технологический процесс ведется в основном в открытых емкостях, приготовление должно осуществляться в окружающей среде класса C.

Наполнение продукцией перед окончательной стерилизацией должно осуществляться в окружающей среде, по меньшей мере, класса C.

Если существует повышенный риск контаминации продукции из окружающей среды, например, когда наполнение первичной упаковки происходит медленно, или первичная упаковка имеет широкое горло, или заполненные первичные упаковки находятся открытыми больше нескольких секунд перед герметизацией, наполнение должно осуществляться в зоне класса A с окружающим пространством, по меньшей мере, класса C. Приготовление и фасовка мазей, кремов, суспензий и эмульсий должны, как правило, осуществляться в окружающей среде класса C перед окончательной стерилизацией.

### **Приготовление в асептических условиях**

12. Обращение с первичной упаковкой после мойки должно происходить в окружающей среде, имеющей, по меньшей мере, класс D. Обработка стерильного исходного сырья и первичной упаковки, если в последующем не предусмотрена стерилизация или стерилизующая фильтрация, должна осуществляться в рабочей зоне класса A с окружающей ее средой класса B.

Приготовление растворов, которые во время технологического

процесса подлежат стерилизующей фильтрации, должно проводиться в окружающей среде класса С; если стерилизующая фильтрация не производится, подготовка исходного сырья и приготовление продукции должны осуществляться в рабочей зоне класса А с окружающей ее средой класса В.

Проводить обработку и наполнение продукцией, приготовленной в асептических условиях, требуется в рабочей зоне класса А с окружающей ее средой класса А.

Передача (*транспортирование*) неокончательно укупоренных первичных упаковок с продукцией, например, лиофилизированной, должна до завершения процесса укупорки производиться либо в зоне класса А, находящейся в окружающей среде класса В, либо в герметичных передаточных боксах в окружающей среде класса В.

Приготовление и фасовка стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий должны проводиться в рабочей зоне класса А, находящейся в окружающей среде класса В, если продукция находится в открытых емкостях и в последующем она не подвергается стерилизующей фильтрации.

## Персонал

13. В чистых зонах должно присутствовать только минимальное число требующегося персонала; это особенно важно при ведении технологического процесса в асептических условиях. Инспектирование и контроль, насколько это возможно, следует осуществлять извне чистых зон.

14. Весь персонал (включая сотрудников, занимающихся уборкой и техническим обслуживанием), работающий в таких зонах, должен регулярно проходить обучение по дисциплинам, связанным с надлежащим производством стерильной продукции, включая вопросы гигиены и основы микробиологии. Если необходимо, чтобы посторонние сотрудники, не прошедшие такого обучения (например, работающие по контракту строители или наладчики оборудования), находились в чистом помещении, то они должны быть тщательно проинструктированы и за ними должен быть установлен строгий надзор.

15. Персонал, участвующий в обработке сырья из тканей животных или работающий с культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем технологическом процессе, не должен входить в зоны по производству стерильной продукции, если он не следует строгим и ясно установленным методикам по входу.

16. Необходимы высокие требования к личной гигиене и чистоте. Сотрудники, занятые в производстве стерильных препаратов, должны быть проинструктированы относительно того, что они обязаны докладывать о любых обстоятельствах, которые могут быть причиной распространения аномального количества или типов контаминаций; при воз-

никновении таких обстоятельств желательны периодические проверки здоровья. Действия, предпринимаемые в отношении персонала, который может стать источником микробиологической опасности, должны определяться назначенным компетентным лицом.

17. Переодеваться и мыться необходимо в соответствии с письменными методиками, разработанными так, чтобы свести к минимуму риск контаминации одежды для работы в чистых зонах и не внести загрязнения в чистые зоны.

18. В чистых зонах не допускается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также использовать косметику.

19. Одежда и ее качество должны соответствовать процессу и классу рабочей зоны. Ее следует носить таким образом, чтобы защитить продукцию от контаминации.

Описание требуемой одежды для каждого класса приведено ниже:

Класс D: волосы и борода (при наличии) должны быть закрыты. Следует носить обычный защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Должны быть приняты соответствующие меры, предотвращающие любую контаминацию чистой зоны извне.

Класс C: волосы, а также борода и усы (при их наличии) должны быть закрыты. Необходимо носить комбинезон или брючный костюм, плотно прилегающий на запястьях и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. Они практически не должны отделять волокна или частицы.

Класс A/B: головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии); он должен быть заправлен в воротник костюма; необходимо на лице носить маску для предотвращения распространения капелек. Следует носить соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованные или продезинфицированные бахилы. Полы брюк должны быть заправлены в бахилы, а рукава одежды - в перчатки. Защитная одежда практически не должна выделять волокна или частицы и должна задерживать частицы, отделяющиеся от тела.

20. Повседневную одежду запрещается вносить в комнаты для переодевания, ведущие в помещения классов B и C. Каждый рабочий в зоне класса A/B должен быть обеспечен чистой стерильной (простерилизованной или прошедшей соответствующую санитарную обработку) защитной одеждой для каждой смены или, по меньшей мере, на один день, если это оправдано результатами контроля. Перчатки во время работы требуются регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки необходимо менять, по меньшей мере, каждую смену.

21. Одежду для чистых помещений необходимо очищать и обращаться с ней таким образом, чтобы она не подвергалась дополнительному загрязнению, которое впоследствии может стать причиной контаминации. Эти работы необходимо выполнять в соответствии с письменными мето-



диками. Для такой одежды желательно иметь отдельные прачечные. Не подходящая обработка одежды будет повреждать волокна ткани, что увеличит риск отделения частиц.

## Помещения

22. В чистых зонах все открытые поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму образование и накопление частиц или микроорганизмов, а также позволить многократно применять очищающие и, при необходимости, дезинфицирующие средства.

23. Для уменьшения накопления пыли и облегчения уборки не должно быть неподдающихся очистке углублений и должно быть как можно меньше выступающих краев, полок, шкафов и оборудования. Двери должны быть сконструированы так, чтобы отсутствовали углубления, которые недоступны для очистки; по этой же причине нежелательны раздвижные двери.

24. Подвесные потолки должны быть загерметизированы для предотвращения контаминации из пространства над ними.

25. Трубы, воздуховоды и другие коммуникации должны быть установлены таким образом, чтобы не создавалось углублений и незакрытых отверстий, а также чтобы отсутствовали поверхности, которые представляют затруднения для очистки.

26. Раковины и стоки должны быть запрещены в зонах класса А/В, используемых для производства в асептических условиях. В других зонах между машиной и раковиной или стоком должны быть воздушные пространства. Напольные стоки в чистых комнатах с более низким классом должны быть снабжены сифонами или водными затворами для предотвращения обратного тока.

27. Комнаты для переодевания должны быть сконструированы как воздушные шлюзы и использоваться для обеспечения физического разделения различных этапов смены одежды и, таким образом, свести к минимуму контаминацию защитной одежды микроорганизмами и частицами. Они должны эффективно вентилироваться отфильтрованным воздухом. Последняя часть комнаты для переодевания в оснащенном состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. Иногда желательно использование отдельных комнат для смены одежды на входе и на выходе из чистых зон. Как правило, устройства для мытья рук должны быть только в начале комнат для переодевания.

28. Обе двери воздушного шлюза не должны быть открыты одновременно. Для предотвращения открывания в одно и то же время более, чем одной двери должна работать блокирующая система или система визуального и/или звукового предупреждения.

29. Подача отфильтрованного воздуха должна обеспечивать повы-

шенное давление по отношению к окружающим зонам с более низким классом чистоты при всех рабочих условиях, а воздушный поток должен эффективно обтекать зону. Смежные помещения с различными классами должны иметь разницу в давлении 10-15 Па (руководящий норматив). Особое внимание следует уделить защите зоны наибольшего риска, т.е. окружающей среды, непосредственному воздействию которой подвергается продукция или очищенные первичные упаковки, контактирующие с продукцией. Допускаются различные рациональные модификации, связанные с подачей воздуха и разницей давлений, которые могут быть необходимы при наличии некоторых веществ, например, патогенных, высокотоксичных, радиоактивных, живых вирусов и бактерий или продукции из них. Для некоторых операций может быть необходима деконтаминация средств обслуживания и обработка воздуха, выходящего из чистой зоны.

30. Должно быть продемонстрировано, что характер воздушных потоков не представляет риска контаминации; например, необходимо гарантировать, что воздушные потоки не приносят в зону наибольшего риска для продукции частицы, источником которых являются человек, производимая операция или машина.

31. Должна быть предусмотрена система предупреждения, оповещающая о недостаточной подаче воздуха. Если разница в давлении между двумя помещениями является важной, то между ними должны быть установлены индикаторы разности давлений. Разницы в давлении необходимо регулярно протоколировать или документировать другим способом.

## **Оборудование**

32. Через перегородку, отделяющую зону класса А или В от производственной зоны с более низкой чистотой воздуха не должна проходить лента конвейера за исключением случаев, когда сама лента непрерывно стерилизуется (например, в туннеле для стерилизации).

33. Насколько это достижимо, оборудование, фитинги и средства обслуживания должны быть спроектированы и установлены так, чтобы рабочие операции, техническое обслуживание и ремонт можно было проводить извне чистой зоны. Если требуется стерилизация, она должна быть проведена после возможно более полной сборки оборудования.

34. Если обслуживание оборудования было проведено внутри чистой зоны, то зона должна быть очищена, продезинфицирована и/или простерилизована (как подходит) до возобновления процесса, если требуемые нормы чистоты и/или асептики были нарушены во время этой работы.

35. Установки для подготовки воды и системы ее распределения должны проектироваться, конструироваться и эксплуатироваться так,

чтобы обеспечить надежную поставку воды соответствующего качества. Их нельзя эксплуатировать сверх проектной мощности. Вода для инъекций должна производиться, храниться и распределяться так, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, например, за счет постоянной циркуляции при температуре выше 70 °С.

36. Все оборудование, такое как стерилизаторы, системы обработки и фильтрации воздуха, отдушины и газовые фильтры, системы подачи, обработки, хранения и распределения воды должны подлежать валидации и плановому техническому обслуживанию; их повторный ввод в действие должен быть разрешен.

## **Санитария**

37. Санитарная обработка чистых зон имеет особо важное значение. Они должны тщательно очищаться в соответствии с письменной программой. В случае проведения дезинфекции необходимо применять несколько типов дезинфицирующих средств. Для обнаружения развития устойчивых штаммов должен предприниматься регулярный контроль.

38. Моющие и дезинфицирующие средства следует контролировать на микробиологическую чистоту. Их растворы следует содержать в предварительно очищенной таре и хранить только в течение установленных сроков за исключением тех, которые стерилизуются. Моющие и дезинфицирующие средства, используемые в зонах классов А и В перед использованием должны быть стерильны.

39. Для снижения микробной контаминации в недоступных местах может быть полезна фумигация чистых зон.

## **Технологический процесс**

40. На всех стадиях технологического процесса, включая стадии, предшествующие стерилизации, необходимо осуществлять мероприятия, сводящие к минимуму контаминацию.

41. Препараты микробиологического происхождения не должны производиться и фасоваться в зонах, используемых для производства других лекарственных средств; однако вакцины, содержащие погибшие микроорганизмы или извлечения из бактерий, после инактивации могут быть расфасованы в тех же помещениях, что и другие стерильные лекарственные средства.

42. Валидация технологического процесса, проводимого в асептических условиях, должна включать моделирование процесса с использованием питательных сред. Форма используемых питательных сред, как правило, должна соответствовать лекарственной форме продукции. Контрольное моделирование процесса должно как можно более полно имитировать его рутинное ведение в асептических усло-

виях и включать все последующие критические стадии производственного процесса. Моделирование технологического процесса необходимо повторять через установленные промежутки времени, а также после любого существенного изменения в оборудовании или процессе. Число первичных упаковок, заполняемых питательной средой, должно быть достаточным, чтобы обеспечить достоверную оценку. Для малых серий количество первичных упаковок, заполняемых питательной средой, должно, как минимум, соответствовать размеру серии продукции. Уровень контаминации должен быть менее 0,1% с доверительной вероятностью 95%.

43. Необходимо обеспечить, чтобы любая валидация не подвергала риску технологический процесс.

44. Источники воды, оборудование для обработки воды и обработанную воду необходимо регулярно контролировать на химическую и биологическую контаминацию, а также, при необходимости, на контаминацию эндотоксинами. Результаты контроля и любых предпринятых действий должны протоколироваться.

45. В чистых зонах, особенно когда ведется технологический процесс в асептических условиях, деятельность персонала должна сводиться к минимуму, а его передвижения должны быть методичными и контролируруемыми, чтобы избежать избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного усиленной двигательной активностью. Температура и влажность окружающей среды не должны быть очень высокими, чтобы не создавать дискомфорт с учетом свойств носимой одежды.

46. Микробная контаминация исходного сырья должна быть минимальной. Спецификации должны содержать требования к микробиологической чистоте, если необходимость этого была показана в процессе контроля.

47. Присутствие емкостей и материалов, которым свойственно образование волокон, в чистых зонах должно быть сведено к минимуму.

48. Где можно, следует проводить измерения, чтобы свести к минимуму контаминацию готовой продукции частицами.

49. После окончания процесса очистки первичных упаковок, емкостей для нерасфасованной продукции и оборудования с ними следует обращаться таким образом, чтобы не происходила их повторная контаминация.

50. Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией первичной упаковки, емкостей и оборудования, а также промежутки времени между их стерилизацией и дальнейшим использованием должны быть минимальны и иметь ограничения по времени, соответствующие условиям хранения.

51. Время между началом приготовления растворов и их стерилизацией или стерилизующей фильтрацией должны быть минимальным. Дол-

жны быть установлены максимально допустимые промежутки времени для каждого вида продукции с учетом их состава и утвержденных способов хранения.

52. Перед стерилизацией необходимо контролировать уровень микробной контаминации. Должны быть установлены рабочие пределы контаминации непосредственно перед стерилизацией, которые соотносятся с эффективностью используемого метода. При необходимости, следует контролировать отсутствие пирогенных веществ. Все растворы, особенно инфузионные жидкости большого объема, должны подвергаться стерилизующей фильтрации, по возможности, в непосредственной близости от места наполнения.

53. Первичные упаковки, емкости, оборудование и любые другие предметы, которые требуются в чистой зоне, когда ведется технологический процесс в асептических условиях, должны быть простерилизованы и переданы туда через вмонтированный в стену стерилизатор с двусторонним доступом, или другим способом, предотвращающим контаминацию. Инертные газы должны проходить через фильтры, задерживающие микроорганизмы.

54. Эффективность любой новой методики должна быть подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять в соответствии с графиком, учитывающим эксплуатационные качества, а также при любом значительном изменении в процессе или оборудовании.

### **Стерилизация**

55. Все процессы стерилизации должны пройти валидацию. Особое внимание следует уделять ситуации, при которой выбранный способ стерилизации не описан в действующем издании Европейской фармакопеи или когда он используется для продукции, которая не является простым водным или масляным раствором. При возможности, термическая стерилизация должна быть способом выбора. Во всех случаях процесс стерилизации должен соответствовать регистрационному досье и лицензии на производство.

56. Перед выбором любого процесса стерилизации должно быть продемонстрировано с помощью физических измерений и, при возможности, биологических индикаторов, что он подходит для данной продукции и эффективен для достижения требуемых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки. Валидацию процесса необходимо повторять через промежутки времени, установленные графиком, но не реже одного раза в год, а также всегда в случае внесения существенных изменений в оборудование. Должны сохраняться протоколы с результатами.

57. Для эффективной стерилизации весь материал в целом должен быть подвергнут требуемой обработке, а процесс организован таким образом, чтобы гарантировать, что это было достигнуто.

58. Для всех процессов стерилизации должны быть разработаны и пройдены валидацию способы загрузки.

59. Биологические индикаторы следует рассматривать только как дополнительный метод контроля стерилизации. Они должны храниться и использоваться в соответствии с инструкциями производителя, а их качество должно контролироваться методами позитивного контроля. В случае использования биологических индикаторов необходимо предпринимать строгие меры предосторожности, предупреждающие микробную контаминацию продукции из самих индикаторов.

60. Должны быть четкие средства дифференциации простерилизованной продукции и продукции, прошедшей стерилизацию. Каждая корзина, лоток или другая тара для продукции или материалов первичной упаковки должна быть ясно маркирована с указанием названия содержимого, его номера серии и обозначения, было ли оно простерилизовано или нет. Индикаторы, такие как автоклавная лента, при необходимости, могут быть использованы для указания того, что серия (или часть серии) прошла процесс стерилизации, однако они не дают достоверного указания, является ли серия действительно стерильной.

61. Требуется составлять протоколы для каждого цикла стерилизации. Они должны быть утверждены как часть документации на серию готовой продукции.

### **Термическая стерилизация**

62. Каждый цикл термической стерилизации должен быть записан на диаграмме время/температура с подходящей длиной шкалы или с помощью другого соответствующего оборудования, имеющего подходящую точность и четкость. Местоположение температурных датчиков, используемых для контроля и/или записи, должно быть определено во время валидации и, при необходимости, также проверено по показаниям второго независимого температурного датчика, расположенного в том же самом месте.

63. Могут также использоваться химические или биологические индикаторы, но они не должны заменять физические измерения.

64. Должно быть предусмотрено время, достаточное для того, чтобы вся загрузка во всем объеме достигла требуемой температуры, до того, как будет начат отсчет времени стерилизации. Этот период времени должен быть определен для каждого типа стерилизуемой загрузки.

65. После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации должны быть приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию простерилизованной загрузки во время охлаждения. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продукцией, должны быть простерилизованы за исключением тех слу-

чаев, когда показано, что ни одна негерметичная упаковка не будет разрешена для использования.

### **Влажный жар**

66. Для контроля этого процесса необходимо проверять как температуру, так и давление. Регулирующие приборы, как правило, должны быть независимы от контролирующих приборов и от записывающих устройств. При использовании для этих целей автоматизированных систем управления и контроля они должны пройти валидацию, чтобы гарантировать соблюдение требований к критическому процессу. Нарушения в системе и в цикле (*стерилизации*) должны регистрироваться системой (*контроля*) и находиться под наблюдением оператора. Во время периода стерилизации показания независимого температурного индикатора должны постоянно проверяться по сравнению с показаниями самопишущейся диаграммы. Для стерилизаторов, оборудованных стоком на дне камеры, может быть также необходимо регистрировать температуру в этом месте в течение всего периода стерилизации. Необходимы частые испытания на герметичность камеры, когда цикл стерилизации включает вакуумную фазу.

67. Объекты, которые должны быть простерилизованы, кроме продукции в герметичных первичных упаковках, должны быть завернуты в материал, который пропускает воздух и пар, но предотвращает повторную контаминацию после стерилизации. Все части загрузки должны находиться в контакте со стерилизующим агентом при требуемой температуре в течение требуемого времени.

68. Требуется гарантировать, чтобы для стерилизации применялся пар надлежащего качества, не содержащий такое количество примесей, которое могло бы вызвать контаминацию продукции или оборудования.

### **Сухой жар**

69. Применяемый процесс должен предусматривать циркуляцию воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения поступления в нее нестерильного воздуха. Любой подаваемый воздух должен быть пропущен через фильтры HEPA. Если этот процесс предназначен также для устранения пирогенов, то как часть валидации должны быть проведены испытания с преднамеренным использованием эндотоксинов.

### **Стерилизация радиацией**

70. Радиационная стерилизация используется, главным образом, для стерилизации материалов и продукции, которые чувствительны к нагре-

ванию. Многие лекарственные средства и некоторые упаковочные материалы чувствительны к радиации, следовательно, этот метод допустим только, когда было экспериментально подтверждено отсутствие вредного воздействия на продукцию. Ультрафиолетовое облучение, как правило, не является приемлемым способом стерилизации.

71. Во время процесса стерилизации необходимо измерять дозу излучения. Для этих целей следует использовать дозиметры, показания которых не зависят от интенсивности излучения, но обеспечивают количественную регистрацию дозы излучения, поглощенной стерилизуемой продукцией. Дозиметры должны быть помещены среди загрузки в достаточном количестве и на достаточно близком друг от друга расстоянии, чтобы гарантировать наличие дозиметров во всех местах, подвергаемых облучению. Пластмассовые дозиметры следует применять только в пределах срока действия их калибровки. Показания дозиметров следует снимать в течение короткого промежутка времени после окончания облучения.

72. Биологические индикаторы могут быть использованы для дополнительного контроля.

73. Методики проведения валидации должны гарантировать, что учтено влияние различной плотности укладок.

74. Методики обращения с материалами должны предотвращать путаницу между облученными и необлученными материалами. На каждой упаковке также должен быть чувствительный к радиации цветовой индикатор для того, чтобы отличить облученные упаковки от необлученных.

75. Общая доза облучения должна быть дана в течение заранее определенного короткого промежутка времени.

### **Стерилизация окисью этилена**

76. Этот метод может быть использован только тогда, когда невозможно использовать другой способ. Во время процесса валидации должно быть показано, что нет повреждающего влияния на продукцию, а условия и время, предусмотренные для дегазации таковы, что количество остаточного газа и продуктов реакции будет находиться в установленных пределах, приемлемых для данного типа продукции или материала.

77. Существенное значение имеет непосредственный контакт между газом и микробными клетками; должны быть предприняты меры предосторожности, устраняющие вероятность включения микробов в сырье, такое как кристаллы или сухой белок. Тип и количество упаковочных материалов могут существенно повлиять на процесс.

78. Перед обработкой газом должно быть обеспечено соответствие влажности и температуры сырья и материалов требованиям процесса. Необходимое для этого время должно быть приведено в соответствие с



противоположным требованием - свести к минимуму промежутки времени перед стерилизацией.

79. Каждый цикл стерилизации следует контролировать с помощью подходящих биологических индикаторов, необходимое количество которых должно быть равномерно распределено по всей загрузке. Полученная при этом информация должна быть частью протокола серии.

80. Для каждого цикла стерилизации должны быть составлены протоколы с указанием времени полного завершения цикла, давления, температуры и влажности в камере во время процесса, а также концентрации и общего количества использованного газа. Давление и температура должны регистрироваться в течение всего цикла на диаграмме. Этот(эти) протокол(ы) должен (должны) составлять часть протокола серии.

81. После стерилизации загрузка должна храниться под контролем в условиях вентиляции, чтобы обеспечить снижение до определенного предела содержания остаточного газа и продуктов реакции. Этот процесс должен пройти валидацию.

### **Фильтрация лекарственных средств, которые не могут быть простерилизованы в окончательной первичной упаковке**

82. Только одна фильтрация не может рассматриваться как достаточная, если возможна стерилизация в окончательной первичной упаковке. Принимая во внимание имеющиеся в распоряжении методы, должно отдаваться предпочтение стерилизации паром. Если продукция не может быть простерилизована в окончательной первичной упаковке, растворы или жидкости могут быть профильтрованы через стерильный фильтр с номинальным размером пор 0,22 мкм (или менее) либо через фильтр с аналогичной способностью задерживать микроорганизмы в предварительно простерилизованную первичную упаковку. Такие фильтры могут удалять большинство бактерий и плесневых грибов, но не все вирусы и микоплазмы. Поэтому должна быть рассмотрена возможность дополнять процесс фильтрации термической обработкой некоторой степени.

83. Вследствие того, что при стерилизующей фильтрации по сравнению с другими процессами стерилизации существует потенциальный дополнительный риск, может быть целесообразна вторая фильтрация через добавочный стерильный фильтр, задерживающий микроорганизмы, непосредственно перед наполнением. Последнюю стерилизующую фильтрацию необходимо осуществлять как можно ближе к месту наполнения.

84. Способность фильтров отделять волокна должна быть минимальной.

85. Целостность стерилизующего фильтра должна быть проверена перед применением и подтверждена сразу, же после использования соответ-

ствующим методом, таким как определение точки возникновения пузырьков, диффузного потока или испытанием под давлением. При валидации следует установить время, необходимое для фильтрации известного объема нерасфасованного раствора, и разницу в давлении по разные стороны фильтра; любые существенные отклонения от этих параметров во время рутинного ведения производства должны записываться и исследоваться. Результаты таких проверок должны быть включены в протокол серии. Целостность критических газовых и воздушных вентиляционных фильтров должна подтверждаться после использования. Целостность других фильтров должна подтверждаться через соответствующие интервалы времени.

86. Один и тот же фильтр не должен использоваться в течение более, чем одного рабочего дня за исключением случаев, когда более длительное использование прошло валидацию.

87. Фильтр не должен оказывать влияния на продукцию посредством удерживания ее ингредиентов или выделения в нее веществ.

### **Процесс завершения производства стерильной продукции**

88. Первичные упаковки должны быть укупорены соответствующими способами, прошедшими валидацию. Упаковки, герметизированные запаиванием, например, стеклянные или пластмассовые ампулы, в 100% случаев необходимо испытывать на целостность. Образцы других первичных упаковок необходимо проверять на целостность согласно соответствующим методикам.

89. Первичные упаковки, укупоренные под вакуумом, необходимо проверять на сохранение вакуума после соответствующего, заранее определенного периода времени

90. Заполненные первичные упаковки с продукцией для парентерального введения необходимо контролировать индивидуально на постоянные включения или другие дефекты. Если контроль проводится визуально, то он должен осуществляться при подходящих и контролируемых условиях освещения и фона. Операторы, осуществляющие контроль, должны регулярно проходить проверку зрения, при необходимости, в очках; при выполнении контроля должны быть предоставлены частые перерывы. Если используются другие методы контроля, процесс должен пройти валидацию, а эксплуатационные качества оборудования должны, время от времени проверяться. Результаты должны протоколироваться.

### **Контроль качества**

91. Испытание готовой продукции на стерильность необходимо рассматривать только как завершающий этап в серии контрольных мероприятий, которые гарантируют стерильность. Испытания должны пройти валидацию для каждой конкретной продукции.

92. В тех случаях, когда параметры выпуска санкционированы, особое внимание должно быть уделено валидации и контролю всего производственного процесса.

93. Образцы, отобранные для проведения испытания на стерильность, должны быть репрезентативными для всей серии, но особенно необходимо включать образцы, отобранные из тех частей серии, для которых предполагается наибольший риск контаминации, например:

а) для продукции, наполнение которой осуществлялось в асептических условиях, образцы должны включать первичные упаковки, наполненные в начале и в конце приготовления серии, а также после любого значительного вмешательства;

б) для продукции, которая подверглась термической стерилизации в окончательной первичной упаковке, должно быть уделено внимание отбору проб из потенциально наиболее холодных частей загрузки.

# Производство биологических лекарственных средств для человека

**Сфера действия.** Методы, используемые при производстве биологических лекарственных средств, являются критическим фактором, определяющим административный контроль. Биологические лекарственные средства, таким образом, в основном классифицируются по методам производства. Под действие данного приложения подпадают биологические лекарственные средства, изготовленные следующими методами\*:

а) микробные культуры, за исключением полученных по технологии рекомбинантной ДНК;

б) микробные и клеточные культуры, включая полученные по рекомбинантной ДНК или гибридной технологии;

с) экстракты из биологических тканей;

д) репродукция живых агентов в эмбрионах или животных.

(Не все положения данного приложения необходимо применять к продукции категории а).

**Примечание:** При подготовке данного руководства были приняты во внимание общие требования, установленные ВОЗ, к организациям-производителям и контрольным лабораториям.

Настоящее руководство не содержит детальных требований к специфическим классам биологических препаратов, и следовательно необходимо обратить внимание на другие руководства, изданные СРМР, например, примечание к руководству по моноклональным антителам и примечание к руководству по продукции, полученной способом технологии рекомбинантной ДНК. («Правила регулирования лекарственных средств в Европейском Сообществе», том III).

## Принцип

Производство биологических лекарственных средств имеет определенные специфические черты, вытекающие из природы продукции и характера процессов. Порядок производства, контроля и применения биологических лекарственных средств требуют особых мер предосторожности.

В отличие от обычных лекарственных средств, которые производятся с использованием химических и физических технологий с высокой

---

\* Биологические лекарственные средства, производимые этими методами, включают: вакцины, иммунные сыворотки, антигены, гормоны, цитокины, ферменты и другие продукты ферментации (включая моноклональные антитела и продукцию, полученную из r-ДНК).

степенью постоянства, производство биологических лекарственных средств связано с биологическими процессами и объектами, такими как культивирование клеток или экстракция веществ из живых организмов. Этим биологическим процессам присуща изменчивость, поэтому диапазон состава сопутствующих веществ варьирует. Более того, вещества, используемые в процессах культивирования, сами являются хорошей питательной средой для роста контаминирующих микроорганизмов.

Контроль биологических лекарственных средств, как правило, включает биологические аналитические методики, которые имеют большую вариабельность, чем физико-химические определения. Поэтому в производстве биологических лекарственных средств важное значение имеет контроль в процессе производства.

## Персонал

1. Весь персонал (включая лиц, производящих очистку, техническое обслуживание и контроль качества), работающий в зонах, где производятся биологические лекарственные средства, должен пройти дополнительное обучение, специфическое для производимой продукции и их работы. Персоналу должна быть дана соответствующая информация и подготовка по гигиене и микробиологии.

2. Лица, ответственные за производство и контроль качества, должны иметь адекватную подготовку по соответствующим научным дисциплинам, таким как бактериология, биология, биометрия, химия, медицина, фармация, фармакология, вирусология, иммунология и ветеринария, а также достаточный практический опыт, позволяющий им выполнять свои руководящие функции применительно к тому процессу, к которому они имеют отношение.

3. Иммунологический статус персонала должен быть принят во внимание для обеспечения безопасности продукции. Все сотрудники, занятые в производстве, обслуживании, проведении испытаний и уходе за животными (и инспекторы), должны быть, при необходимости, вакцинированы соответствующими специфическими вакцинами и проходить регулярные медицинские осмотры. Отдельно от очевидной проблемы риска для персонала подвергнуться влиянию инфицирующих агентов, сильных токсинов или аллергенов, необходимо предотвращать риск контаминации произведенной серии инфицирующими агентами. Посетители не должны, как правило, допускаться в производственные зоны.

4. Персонал с любыми изменениями в иммунологическом статусе, который может неблагоприятно повлиять на качество продукции, должен прекратить работу в производственной зоне. Производством БЦЖ вакцины и туберкулина должны заниматься только те сотрудники, которые тщательно контролируются путем регулярных проверок иммунологического статуса или рентгенографии грудной клетки.

5. В течение рабочего дня персонал не должен проходить из зон, где на него возможно воздействие живых организмов или животных, в зоны, где работают с другой продукцией или другими организмами. Если такие перемещения неизбежны, то для персонала, занятого в таком производстве, должны быть приняты четко установленные меры по деконтаминации, включая смену одежды и обуви и, при необходимости, душ.

### **Помещения и оборудование**

6. Степень контроля окружающей среды на контаминацию частицами и микробами в производственных помещениях должна быть адаптирована к виду продукции, производственной стадии, учитывая уровень контаминации исходного сырья и риск для готовой продукции.

7. Риск перекрестной контаминации между биологическими лекарственными средствами, особенно на тех стадиях, когда используются живые организмы, может потребовать дополнительных мер предосторожности, касающихся средств обслуживания и оборудования, таких как использование специально предназначенных технических средств и оборудования, производство на основании принципа проведения кампании и использование закрытых систем. Уровень разделения, необходимый для предотвращения перекрестной контаминации, определяется природой продукции, а также используемым оборудованием.

8. В принципе, специально предназначенные технические средства должны использоваться для производства БЦЖ вакцины и при работе с живыми организмами, используемыми в производстве туберкулина.

9. Специально предназначенные технические средства необходимо использовать при работе с *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* и *Clostridium tetani* до завершения процесса инаktivации.

10. Производство на основании принципа проведения кампании может быть применимо для других спорообразующих организмов при условии, что технические средства специально предназначены для этой группы препаратов и только один вид продукции производится в любой текущий момент времени.

11. Одновременное производство в одной зоне с использованием закрытых систем биореакторов может быть допустимо только для продукции, такой как моноклональные антитела и препараты, производимые по технологии рекомбинантной ДНК.

12. Технологические стадии, следующие после сбора (*культуры*), могут осуществляться одновременно в одной и той же производственной зоне при условии, что предприняты адекватные меры предосторожности, предотвращающие перекрестную контаминацию. Для инаktivированных вакцин и токсинов такая параллельная обработка должна осуществляться после инаktivации культуры или после детоксикации.

13. Работу со стерильной продукцией необходимо вести в зонах с повышенным давлением, но в особых зонах в точках локализации патогенных микроорганизмов должно быть пониженное давление, применяемое в целях изоляции.

Если для работы в асептических условиях с патогенными микроорганизмами используются зоны с пониженным давлением или безопасные боксы, то они должны находиться внутри стерильной зоны с повышенным давлением.

14. В производственных зонах установки для фильтрации воздуха должны быть специфичны, не допускается рециркуляция воздуха из зон, где работают с живыми патогенными организмами.

15. Расположение и планировка производственных зон и оборудования должны позволять эффективную очистку и деконтаминацию (например, фумигацию). Адекватность методик очистки и деконтаминации должна валидироваться.

16. Оборудование, используемое для работы с живыми организмами, должно быть сконструировано так, чтобы поддерживать культуры в чистом виде; оно не должно контаминироваться от внешних источников во время работы.

17. Системы трубопроводов, вентилей и вентиляционных фильтров необходимо конструировать надлежащим образом для облегчения очистки и стерилизации. Предпочтительно использование систем «очистка на месте» («clean in place») и «стерилизация на месте» («sterilize in place»). Вентили на ферментационных сосудах должны быть приспособлены для полной стерилизации паром. Воздушные фильтры должны быть гидрофобными, а их срок службы должен быть валидирован.

18. Первичная изоляция (*контейнеры или боксы*) должна конструироваться и испытываться так, чтобы можно было продемонстрировать отсутствие риска утечки.

19. Стоки, которые могут содержать патогенные микроорганизмы, должны эффективно обеззараживаться.

20. Из-за вариабельности биологических препаратов и процессов во время производственного процесса может быть необходимо измерять или взвешивать некоторые добавки или ингредиенты (например, буферы). В этих случаях допускается хранение небольших запасов таких веществ в производственной зоне.

### **Животные: помещения и уход**

21. Животные используются для производства большого количества биологических препаратов, например, полиомиелитной вакцины (обезьяны), змеиных противоядий (лошади и козы), антирабических вакцин (кролики, мыши и хомяки) и сывороточного гонадотропина (лошади). Кроме того, животные могут также использоваться при контроле каче-

ства многих сывороток и вакцин, например, коклюшной вакцины (мыши), пирогенности (кролики), БЦЖ вакцины (морские свинки).

22. Общие требования для помещений, ухода и карантина касательно животных изложены в Директиве 86/609/ЕЕС. Помещения для животных, используемых при производстве и контроле биологических препаратов, должны быть отделены от зон производства и контроля. Состояние здоровья животных, из которых получают исходное сырье, и тех, которых используют для контроля качества и испытаний на безопасность, необходимо контролировать и протоколировать. Персонал, работающий в таких зонах, должен быть обеспечен специальной одеждой и средствами для переодевания. При использовании обезьян для производства или контроля качества биологических лекарственных средств необходимо учитывать особые требования, изложенные в действующем документе «Требования ВОЗ для биологических субстанций 7».

## **Документация**

23. Может возникнуть необходимость дополнить спецификации на биологическое исходное сырье документацией об источнике, происхождении, способе производства и применяемом контроле, особенно о микробиологическом контроле.

24. Обычно спецификации требуются на промежуточную продукцию и нерасфасованные биологические лекарственные средства.

## **Производство**

### **Исходное сырье**

25. Должны быть четко установлены источник, происхождение и пригодность исходного сырья. Если необходимые испытания занимают много времени, то допускается начать обработку исходного сырья до получения результатов этих испытаний. В таких случаях выдача разрешения на реализацию готовой продукции зависит от удовлетворительных результатов этих испытаний.

26. Если требуется стерилизация исходного сырья, ее необходимо осуществлять, при возможности, термическим способом. При необходимости также могут использоваться и другие подходящие способы для инактивации биологических объектов (например, облучение).

### **Посевная культура и система банка клеток**

27. Чтобы предотвратить нежелательное изменение свойств, которые могут быть результатом частых пересевов или многократных воспроизведений, производство биологических лекарственных средств, полу-



чаемых из микробных культур, клеточных культур или размножением в эмбрионах и животных, должно основываться на системе главной и рабочей посевных культур и/или банках клеток.

28. Количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и готовой продукцией должно быть постоянно и соответствовать регистрационному досье. Масштабирование процесса не должно изменять это фундаментальное соотношение.

29. Посевные культуры и банки клеток должны быть адекватно охарактеризованы и испытаны на наличие контаминантов. Их пригодность для использования должна впоследствии демонстрироваться стабильностью характеристик и качеством последующих серий продукции. Посевные культуры и банки клеток должны создаваться, храниться и использоваться таким образом, чтобы свести к минимуму риск контаминации или изменения.

30. Создание посевной культуры или банка клеток должно осуществляться в контролируемой соответствующим образом окружающей среде для защиты посевной культуры или банка клеток и, при необходимости, работающего с ними персонала. Во время создания посевной культуры или банка клеток не допускается одновременно работать в той же самой зоне или тем же самым сотрудникам с другими живыми или инфицирующими объектами (например, вирусами, клеточными линиями или клеточными штаммами).

31. Доказательство стабильности и воспроизводимости посевных культур или банков клеток необходимо документировать. Контейнеры для хранения должны быть герметично закрыты, четко маркированы и содержаться при соответствующей температуре. Необходимо тщательно вести опись. Температура хранения должна постоянно регистрироваться в холодильных установках и должным образом контролироваться в жидком азоте. Любое отклонение от установленных пределов и любые предпринятые корректирующие действия должны протоколироваться.

32. Только уполномоченному персоналу разрешается работать с материалом и эта работа должна выполняться под наблюдением ответственного лица. Допуск к хранящемуся материалу должен контролироваться. Различные посевные культуры или банки клеток должны храниться таким образом, чтобы избежать путаницы или перекрестной контаминации. Желательно разделять посевные культуры и банки клеток и хранить части в разных местах, чтобы свести к минимуму риск их полной потери.

33. Все контейнеры главного и рабочего банков клеток требуют одинакового обращения во время хранения. Однажды взятый из хранения контейнер не следует возвращать в запас.

## Принципы работы

34. Необходимо продемонстрировать свойства культуральной среды обеспечивать рост.

35. Добавление веществ или культур в ферментеры или другие емкости, а также отбор проб необходимо осуществлять в тщательно контролируемых условиях, чтобы обеспечить отсутствие контаминации. Необходимо убедиться, что во время добавления или отбора проб емкости соединены правильно.

36. Центрифугирование и смешивание препаратов может приводить к образованию аэрозолей, поэтому необходима изоляция таких действий во избежание переноса живых микроорганизмов.

37. Если возможно, среда должна стерилизоваться на месте. При возможности, должны использоваться находящиеся на линии стерилизующие фильтры для обычного добавления в ферментеры газов, сред, кислот или щелочей, пеногасителей и т.д.

38. Должно быть уделено особое внимание валидации любого необходимого процесса удаления вируса или предпринимаемой инактивации (см. примечания СРМР к руководству).

39. Если инаktivация вируса или процесс удаления выполняются во время производства, необходимо предпринимать меры во избежание риска повторной контаминации обработанных препаратов еще необработанными препаратами.

40. Для хроматографии используется самое разнообразное оборудование, и в общем такое оборудование должно быть специально предназначено для очистки одного препарата и подвергаться стерилизации или санитарной обработке между сериями. Использование одного и того же оборудования на различных стадиях производственного процесса не допустимо. Должны быть установлены критерии приемлемости, срок использования и метод санитарной обработки или стерилизации колонок.

## Контроль качества

41. Контроль в процессе производства играет особенно важную роль в обеспечении постоянства качества биологических лекарственных средств. Те контрольные операции, которые являются критическими для качества (например, удаление вируса), но которые невозможно осуществить по отношению к готовой продукции, следует выполнять на соответствующей стадии производства.

42. Может быть необходимо сохранение образцов промежуточной продукции в достаточных количествах и при соответствующих условиях хранения, позволяющих повторить контроль серии или подтвердить его результаты.

43. Для определенных производственных процессов, например,

ферментации, необходим постоянный контроль. Такие данные должны составлять часть протокола серии.

44. При использовании непрерывной культуры должно быть уделено особое внимание требованиям контроля качества, вытекающим из данного способа производства.

## **Производство радиофармацевтических препаратов**

### **Принцип**

Производство и обращение с радиофармацевтическими препаратами потенциально опасно. Типы излучаемой радиации и периоды полураспада радиоактивных изотопов являются параметрами, определяющими уровень риска. Особое внимание должно быть уделено предотвращению перекрестной контаминации, удерживанию радионуклидных контаминантов и обезвреживанию отходов. Поскольку многие радиофармацевтические препараты часто производятся малыми сериями, по отношению к ним может быть необходимо особое внимание. Учитывая короткий период полураспада, некоторые радиофармацевтические препараты реализуются до завершения определенных испытаний по контролю качества. В таком случае очень важной становится постоянная оценка эффективности системы обеспечения качества.

Примечание: Производство радиофармацевтических препаратов должно осуществляться в соответствии с надлежащей производственной практикой, описанной в настоящем руководстве, а также в приложениях, таких как приложение для стерильных препаратов, если оно является подходящим. Некоторые вопросы являются, тем не менее, специфичными для обращения с радиоактивной продукцией, и они модифицированы и детализированы в настоящем приложении. Такое производство должно соответствовать требованиям Директив EURATOM, устанавливающих основные стандарты по защите здоровья всего населения и рабочих от угрозы ионизирующего излучения, а также находиться в соответствии с другими относящимися к делу национальными требованиями.

### **Персонал**

1. Весь персонал (включая занятых очисткой и обслуживанием), работающий в зонах, где производится радиоактивная продукция, должен пройти дополнительное особое обучение, соответствующее этой категории продукции. В частности, он должен получить подробную информацию и соответствующее обучение по защите от радиации.

2. Радиоактивная продукция должна храниться, подвергаться обработке, упаковываться и контролироваться с помощью специально предназначенных и самостоятельных технических средств. Используемое для производственных операций оборудование должно быть предназначено исключительно для радиофармацевтических препаратов.

3. Для борьбы с распространением радиоактивных частиц может быть необходимо, чтобы там, где находится открытая продукция, давление воздуха было ниже, чем в окружающих зонах. При этом все же необходимо защищать продукцию от контаминации из окружающей среды.

4. Для стерильной продукции рабочая зона, где продукция или первичные упаковки могут быть подвержены влиянию окружающей среды, должна соответствовать требованиям к окружающей среде, описанным в приложении для стерильной продукции. Это может быть достигнуто за счет обеспечения рабочего места ламинарным потоком воздуха, отфильтрованного через фильтры HEPA, и установки воздушных шлюзов на входах. Этим требованиям могут отвечать полностью изолированные рабочие места. Они должны находиться в окружающей среде, соответствующей, по меньшей мере, классу D.

5. Воздух, удаляемый из зон, где обрабатывается радиоактивная продукция, не должен рециркулировать; выходные отверстия для воздуха должны быть сконструированы так, чтобы избежать загрязнения окружающей среды радиоактивными частицами и газами.

Должна иметься система, предотвращающая поступление воздуха в чистую зону по вытяжным воздуховодам, например, когда вытяжной вентилятор не работает.

### Производство

6. Необходимо избегать производства различной радиоактивной продукции на одних и тех же рабочих местах и в одно и то же время с целью сведения к минимуму риска перекрестной контаминации или путаницы.

7. Валидация процесса, контроль в процессе производства, а также контроль за параметрами процесса и окружающей средой особенно важны в случаях, когда необходимо принять решение о реализации или отклонении серии или продукции до завершения всех испытаний.

### Контроль качества

8. Если продукция должна быть отправлена до завершения всех испытаний, это не устраняет необходимости принятия уполномоченным лицом официально заprotoколированного решения о соответствии серии. В этом случае должна быть письменная методика, подробно описывающая все данные о производстве и контроле качества, которые долж-

ны быть рассмотрены перед отправкой серии. Методика должна также описывать мероприятия, которые должны быть предприняты уполномоченным лицом, если после отправки серии получены неудовлетворительные результаты испытания.

9. Контрольные образцы каждой серии должны сохраняться, если нет иных указаний в регистрационном досье.

### **Распределение и отзывы**

10. Необходимо вести подробные протоколы распределения и иметь методики, описывающие меры, которые должны быть предприняты для прекращения использования дефектных радиофармацевтических препаратов. Операции по отзыву должны давать возможность осуществлять отзыв в очень короткое время.

## **Производство медицинских газов**

Поскольку производство медицинских газов является специфическим промышленным процессом и, как правило, не осуществляется фармацевтическими компаниями, производители таких газов не всегда осведомлены о законодательных положениях, которыми руководствуется фармацевтическая промышленность. Тем не менее медицинские газы классифицируются как лекарственные средства, и их производство должно подчиняться надлежащей производственной практике.

### **Персонал**

1. Уполномоченное лицо, ответственное за выдачу разрешения на реализацию серий, должно иметь доскональные знания в области производства и контроля медицинских газов, включая практический опыт. Весь персонал должен иметь подготовку по правилам GMP касательно медицинских газов, а также быть осведомлен о критически важных аспектах и потенциальной опасности для пациентов со стороны лекарственных средств в форме газа.

### **Помещения и оборудование**

2. Производство медицинских газов обычно осуществляется в закрытом оборудовании. Следовательно, контаминация продукции из окружающей среды минимальна. Однако существует риск перекрестной контаминации с другими газами.

3. Помещения должны предусматривать достаточное пространство для операций по производству, наполнению и проведению испытаний для предотвращения риска путаницы. Помещения должны быть чистыми и содержаться в аккуратном состоянии, что содействует правильной работе.

4. Зоны наполнения должны быть достаточного размера и иметь правильную планировку, чтобы обеспечить:

а) отдельные маркированные зоны для различных газов и баллонов разных размеров;

б) ясно идентифицируемое разделение пустых баллонов от полных;

с) ясное различие в стадиях заполнения баллонов (например, «ожидает наполнения», «наполнен», «ожидает испытания», «разрешен к реализации»).

Метод, используемый для достижения этих различных уровней разделения, будет зависеть от характера, протяженности и сложности всего технологического процесса, но необходимо использовать соответствующие зоны с размеченными полами, перегородки, барьеры, этикетки и знаки (*символы*).

5. Необходимо гарантировать, что правильный газ помещен в правильный контейнер. Не должно быть соединений между трубопроводами, по которым проходят разные газы. Трубопроводы должны быть оборудованы такими соединительными элементами для наполнения, которые соответствуют только вентилю (*баллону*) для данного газа или смеси газов, и таким образом ошибочные контейнеры не могут быть присоединены к этому трубопроводу. (Использование соединительных вентилях для трубопроводов и контейнеров может быть объектом национальных или международных правил).

6. Работы по ремонту и техническому обслуживанию не должны представлять никакой опасности для качества медицинского газа.

7. Наполнение медицинскими и немедицинскими газами должно осуществляться в отдельных зонах, и между этими зонами не должно быть обмена баллонами.

8. Допускается наполнение баллонов медицинским и немедицинским газами (одновременно) на одной и той же линии, но в разных зонах при условии, что газ, используемый не для медицинских целей, по меньшей мере такого же качества, что и медицинский газ и что баллоны были подготовлены в соответствии со специфическими требованиями, которые упоминаются в данном дополнительном руководстве. Для предотвращения контаминации должен быть клапан, предотвращающий обратный поток газа, на линии, снабжающей зону наполнения немедицинскими газами.

9. Баллоны для медицинских газов должны иметь соответствующие технические характеристики. Выходные отверстия баллонов должны быть снабжены пломбой.

10. Сжиженные медицинский газ и такой же немедицинский газ могут транспортироваться в одних и тех же цистернах при условии, что последний, по меньшей мере, такого же качества, как и медицинский газ.

11. Производство газа должно постоянно контролироваться на качество и содержание примесей.

12. Все операции по перемещению сжиженных газов из места первичного хранения должны осуществляться в соответствии с письменной методикой, предназначенной для предотвращения любой контаминации.

13. Поставки газа могут быть добавлены в резервуар для хранения такого же нерасфасованного газа из предыдущих поставок. В этом случае необходимо одно из двух:

- образец должен пройти испытание и быть признан приемлемым перед добавлением поставки; или

- если готовая продукция представляет собой один газ, проба должна быть отобрана либо из смеси поставок в резервуаре для хранения, либо из первого наполненного баллона при условии, что линия по наполнению была очищена после того, как в резервуар была добавлена новая загрузка;

- если готовая продукция представляет собой смесь газов, то каждый компонент должен пройти испытания отдельно.

14. Трубопровод для медицинских газов должен быть специально предназначен для одного газа или для данной смеси газов.

15. Очистка и прочистка наполнительного оборудования и трубопроводов должна осуществляться в соответствии с письменными методиками, и перед тем, как линия будет разрешена для использования, должна быть осуществлена проверка на отсутствие очищающих средств или других контаминантов.

16. Новые баллоны и баллоны, возвращенные для использования после испытания давлением, должны быть подвергнуты внутреннему визуальному осмотру.

17. Проверки, проводимые перед наполнением, должны включать:

- визуальный осмотр внешнего вида каждого вентиля и контейнера на наличие выбоин, обгоревших [при сварке] мест, других повреждений, а также масла или смазки;

- проверку каждого баллона или криогенного сосуда, чтобы определить, что тип его вентильного соединения подходит для определенного заполняемого в него газа;

- проверку, удостоверяющую надлежащее проведение гидростатического испытания. На каждом баллоне должен стоять код, указывающий дату последнего гидростатического испытания;

- проверку, удостоверяющую, что каждый контейнер имеет цветовой код и маркировку.

18. Баллоны, которые были возвращены для повторного наполнения, должны быть подготовлены следующим образом: весь оставшийся в баллонах газ должен быть удален продуванием каждого контейнера с пос-

ледующей прочисткой (частичная герметизация с последующей продувкой) или откачка из контейнера [по меньшей мере, 25 дюймов ртутного столба - т.е. абсолютное давление ниже 150 мБар]. В качестве альтернативы должен быть проведен полный анализ оставшегося газа в каждом отдельном контейнере. Должно быть также уделено внимание переворачиванию контейнера на время продувки, чтобы способствовать удалению любых жидких загрязнений.

19. Необходимы соответствующие проверки, гарантирующие, что контейнеры были наполнены.

20. В случае одного медицинского газа, наполняемого по трубопроводу, предназначенному для заполнения нескольких баллонов одновременно, по меньшей мере, один баллон с продукцией от каждого наполняющего трубопровода должен проходить испытание на идентичность и чистоту каждый раз, когда происходит смена баллонов на трубопроводе.

21. В случае последовательного заполнения одним медицинским газом каждого баллона, по меньшей мере, один баллон из каждого непрерывного цикла наполнения должен проходить испытание на идентичность и количественный анализ. Примером непрерывного цикла наполнения является одна производственная смена, когда один и тот же персонал использует одно и то же оборудование и серию нерасфасованного газа.

22. Когда газ как готовая продукция производится путем смешивания в баллоне двух различных газов, каждый баллон должен проходить испытание на идентичность и количественное содержание одного из газов, и, по меньшей мере, один баллон от каждого наполняющего трубопровода должен проходить испытание на идентичность другого газа в смеси.

23. Когда газ как готовая продукция производится путем смешивания в баллоне трех различных газов, каждый баллон должен проходить испытание на идентичность и количественное содержание двух газов, и, по меньшей мере, один баллон от каждого наполняющего трубопровода должен проходить испытание на идентичность третьего газа в смеси.

Если газы смешиваются на линии перед наполнением (например, смесь закись азота/кислород), требуется постоянный анализ наполняемой смеси.

24. Если баллон наполняется более, чем одним газом, процесс наполнения должен обеспечивать правильное смешивание газов в каждом баллоне и полную гомогенизацию.

25. Каждый наполненный баллон должен проходить испытание на утечку с использованием подходящих методов, таких как определение утечки с помощью раствора, нанесенного в область вентиля.

26. Когда криогенным сжиженным газом наполняются криогенные сосуды для поставки потребителям, каждый сосуд должен пройти испытание на идентичность и количественное содержание.



27. Когда криогенные сосуды, которые содержатся у покупателя, перезаполняются на месте из передвижных цистерн, нет необходимости в отборе проб после наполнения при условии, что компания, осуществляющая наполнение, предоставляет сертификат анализа пробы, отобранной из ее цистерны.

28. Не требуется сохранение образцов, если в спецификации не установлено иначе.

### **Маркировка**

29. Каждый баллон должен быть маркирован и иметь цветовой код. Номер серии может быть на отдельной этикетке.

### **Хранение - выдача**

30. Все баллоны, прошедшие наполнение, должны содержаться в карантине до выдачи разрешения на реализацию уполномоченным лицом.

31. Газовые баллоны должны храниться под навесом и не подвергаться воздействию экстремальных температур. Зоны хранения должны быть чистыми, сухими, хорошо проветриваемыми и не должны содержать горючих материалов.

32. Порядок хранения должен давать возможность разделения различных газов и полных/пустых баллонов, а также обеспечивать оборачиваемость складского запаса.

## **Производство лекарственных средств из растительного сырья**

### **Принцип**

Контроль исходного сырья, хранение и обработка приобретают особое значение при производстве лекарственных средств из растительного сырья вследствие их часто сложного состава, различной природы, наличия большого числа установленных активных ингредиентов, которые содержатся в малом количестве.

### **Помещения**

#### **Зоны хранения**

1. Растительное сырье (т.е. необработанные растения) должно храниться в отдельных зонах. Зона хранения должна хорошо вентилироваться и быть оборудована таким образом, чтобы обеспечить защиту от проник-

новения насекомых или животных, особенно грызунов. Должны быть предприняты эффективные меры по предотвращению распространения любых таких животных и микроорганизмов, привнесенных вместе с растительным сырьем, и по предотвращению перекрестной контаминации. Емкости (*тара*) должны быть расположены таким образом, чтобы обеспечивать свободную циркуляцию воздуха.

2. Особое внимание должно быть уделено чистоте и надлежащему обслуживанию зон хранения, особенно там, где образуется пыль.

3. Хранение растений, экстрактов, настоек и других препаратов может требовать особых условий в отношении влажности, температуры и защиты от света; эти условия должны обеспечиваться и контролироваться.

#### *Производственная зона*

4. Для облегчения очистки и предупреждения перекрестной контаминации во время отбора проб, взвешивания, смешивания и операций по обработке растительного сырья, когда может образовываться пыль, должны быть предприняты особые меры предосторожности, такие как, например, удаление пыли, использование специально предназначенных помещений и т.д.

### **Документация**

#### *Спецификации на исходное сырье*

5. Кроме данных, описанных в общем руководстве (глава 4, пункт 4.11), спецификации на лекарственное растительное сырье должны, по мере возможности, содержать:

- ботаническое название (при необходимости, с именем автора классификации, например, Linnaeus);

- подробности о происхождении растения (страна или регион произрастания и, при необходимости, культивирования, время сбора, методики сбора, возможно используемые пестициды и т.д.);

- используется ли все растение или только его часть;

- если закуплено высушенное сырье, то должен быть указан способ сушки;

- описание растения и его макро- и микроскопическая экспертиза;

- подходящие испытания на идентичность, при необходимости, включающие испытания на подлинность для известных активных ингредиентов или маркеров. В целях идентификации должен иметься в распоряжении эталонный образец для сравнения;

- при необходимости, образец для анализа компонентов с известной терапевтической активностью или с маркерами;

- методы, подходящие для определения возможной контаминации пестицидами, и допустимые пределы;

-испытания для определения грибковой и/или микробной контаминации, включая афлатоксины и инвазию паразитами, а также допустимые пределы;

-испытания на тяжелые металлы и на вероятные загрязнители и примеси;

-испытания на наличие инородных материалов.

Любая произведенная обработка для снижения грибковой/микробной контаминации или другой инвазии должна документироваться. Спецификации для таких процедур должны иметься в распоряжении и должны включать подробности процесса и испытаний, а также пределы остаточной контаминации.

### *Технологические инструкции*

6. Технологические инструкции должны описывать различные операции, осуществляемые с растительным сырьем, такие как сушка, измельчение и просеивание с указанием времени и температуры сушки, а также методов, используемых для контроля размера фрагментов или частиц. Они должны также описывать просеивание или другие методы, гарантирующие удаление инородных материалов.

Инструкции для производства лекарственных препаратов из растительного сырья (*предназначенных для производства готовых лекарственных средств*) должны включать описание основы или растворителя, времени и температур экстракции, описание любых стадий концентрирования и используемых методов (см. также примечание к руководству «Качество растительных лекарств», том III «Правила регулирования лекарственных средств в Европейском Сообществе».

### **Отбор проб**

7. Принимая во внимание тот факт, что растительные лекарственные сборы представляют собой совокупность отдельных растений и содержат разнородные элементы, отбор проб из них должен осуществляться персоналом с особой тщательностью для обстоятельной экспертизы. Каждая серия должна идентифицироваться по ее собственной документации.

### **Контроль качества**

8. Персонал отдела контроля качества должен иметь навыки специфической экспертизы лекарственных средств из растительного сырья для того, чтобы быть в состоянии проводить испытания по идентификации и узнавать примеси, наличие роста грибов, инвазии, однородность в поставке растительного сырья и др.

9. Лекарственные препараты из растительного сырья (*предназ-*

наченные для производства готовых лекарственных средств) и готовая продукция должны быть испытаны на идентичность и качество, как описано в приложении к руководству «Качество растительных лекарств».

Примечание: в соответствующем приложении к Руководству по GMP PIC пункт 9 изложен в следующей редакции:

10. Лекарственные препараты из растительного сырья (*предназначенные для производства готовых лекарственных средств*) и готовая продукция должны быть испытаны на идентичность и качество, как описано ниже:

Контрольные испытания готовой продукции должны быть таковы, чтобы обеспечить качественное и количественное определение состава активных ингредиентов; если не известны компоненты с установленной терапевтической активностью, то должна быть предоставлена спецификация, которая может быть выполнена с использованием отличительных признаков. В случае лекарственных средств растительного происхождения или лекарственных препаратов растительного происхождения (*предназначенных для производства готовых лекарственных средств*), содержащих компоненты с известной терапевтической активностью, эти компоненты должны быть также специфицированы и количественно определены.

Если растительное лекарство содержит несколько лекарственных средств растительного происхождения или лекарственных препаратов растительного происхождения (*предназначенных для производства готовых лекарственных средств*) и невозможно осуществить количественное определение каждого активного ингредиента, определение может быть проведено совместно для нескольких активных ингредиентов. Необходимость такой процедуры должна быть оправдана.

## Производство жидкостей, кремов и мазей

### Принцип

Жидкости, кремы и мази во время производства могут быть особенно подвержены микробной и другой контаминации. Следовательно, должны быть предприняты особые меры по предотвращению любой контаминации.

Примечание: Производство жидкостей, кремов и мазей должно осуществляться в соответствии с правилами GMP, описанными в руковод-

стве по GMP PIC, а также в соответствии с другими дополнительными руководствами, где это применимо. Настоящие правила только подчеркивают вопросы, которые специфичны для данного производства\*.

## Помещения и оборудование

1. Рекомендуется использование закрытых систем для производства и транспортирования продукции с целью ее защиты от контаминации. Производственные зоны, где продукция или открытые емкости не защищены от воздействия окружающей среды, должны эффективно вентилироваться отфильтрованным воздухом.

2. Баки, емкости, трубопроводы и насосы должны быть сконструированы и установлены таким образом, чтобы их легко было очищать и, при необходимости, подвергать санитарной обработке. В частности, в конструкции оборудования должны быть сведены к минимуму «мертвые» зоны или участки, в которых могли бы скапливаться остатки продукции, служащие средой для размножения микроорганизмов.

3. Следует избегать использования стеклянной аппаратуры, где это только возможно. Части оборудования, которые контактируют с продукцией, как правило, должны быть изготовлены из высококачественной нержавеющей стали.

## Производство

4. Качество используемой воды касательно химической и микробиологической чистоты должно быть определено и контролироваться. Следует уделять внимание содержанию и обслуживанию систем водоснабжения для предотвращения риска размножения микроорганизмов. После любой химической санитарной обработки систем водоснабжения требуется проводить их промывку по прошедшей валидацию методике, обеспечивающую эффективное удаление всех дезинфицирующих средств.

5. Качество сырья, полученного в цистернах, необходимо проверять перед тем, как оно будет помещено в емкости для хранения.

6. Перемещение исходного сырья и промежуточной продукции, осуществляемое по трубопроводам, должно проводиться под наблюдением, чтобы обеспечить их доставку строго по месту назначения.

7. Материалы типа картона или деревянных стружек, от которых возможно отделение волокон или других контаминантов, не должны находиться в зонах, где продукция или чистые емкости не защищены от воздействия окружающей среды.

---

\* Текст примечания взят из Руководства по GMP PIC; это примечание является единственным отличием между приложением 9 к Руководству по GMP EC и приложением 4 к Руководству по GMP PIC.

8. Во время наполнения необходимо обеспечить сохранение однородности смесей, суспензий и т.д. Процессы смешивания и наполнения должны пройти валидацию. Чтобы гарантировать сохранение однородности, особая тщательность требуется в начале процесса наполнения, после перерывов в работе и в его конце.

9. Если готовая продукция не подвергается немедленной упаковке, должны быть определены максимальный срок и условия хранения, которые следует строго соблюдать.

## **Производство герметизированных дозированных аэрозолей для ингаляций**

### **Принцип**

Производство герметизированных аэрозольных средств для ингаляций с дозирующими клапанами требует особого внимания из-за специфического характера этой лекарственной формы. Оно должно осуществляться при условиях, сводящих к минимуму контаминацию микробами и частицами. Очень важно также обеспечение качества деталей клапана и, в случае суспензий, однородности дозирования.

*Примечание: Производство дозированных аэрозолей должно осуществляться в соответствии с правилами GMP, описанными в руководстве по GMP PIC, а также в соответствии с другими дополнительными руководствами, где это применимо. Настоящие правила только подчеркивают вопросы, которые специфичны для данного производства\*.*

### **Общие требования**

1. В настоящее время существуют два распространенных метода производства и наполнения, а именно:

а. Система двойного дозирования (наполнение под давлением). Активный ингредиент суспендируется в пропелленте с высокой температурой кипения, доза суспензии подается в баллон, вставляется и обжимается клапан, и через шток клапана вводится пропеллент с низкой температурой кипения. Суспензия активного ингредиента в пропелленте поддерживается в холодном состоянии для снижения потерь за счет испарения.

в. Процесс однократного дозирования (холодное наполнение). Активный ингредиент суспендируется в смеси пропеллентов и содержится

---

*\* Текст примечания взят из Руководства по GMP PIC; это примечание является единственным отличием между приложением 10 к Руководству по GMP EC и приложением 3 к Руководству по GMP PIC.*

под давлением или при низкой температуре, или одновременно под давлением и при низкой температуре. Затем производится непосредственное наполнение баллона суспензией в один прием.

### **Помещения и оборудование**

2. Производство и наполнение должны осуществляться, насколько это возможно, в закрытой системе.

3. Там, где продукция или чистые компоненты (*баллоны и клапаны*) подвержены влиянию окружающей среды (*находятся открытыми*), зона должна снабжаться отфильтрованным воздухом и соответствовать требованиям к окружающей среде, по меньшей мере, класса D, а также быть оборудована воздушными шлюзами на входах.

### **Производство и контроль качества**

4. Дозирующие клапаны для аэрозолей являются более сложными инженерными изделиями, чем большинство предметов, используемых в фармацевтическом производстве. Это должно быть учтено в спецификациях на них, при отборе проб и проведении испытаний. Особое значение имеет проведение аудита системы обеспечения качества производителя клапанов.

5. Все жидкости (например, жидкие или газообразные пропеллен-ты) должны быть профильтрованы для удаления частиц, размер которых больше 0,2 микрон. При возможности, желательна дополнительная фильтрация непосредственно перед наполнением.

6. Баллоны и клапаны должны очищаться по прошедшей валидацию методике, соответствующей назначению продукции и обеспечивающей отсутствие любой контаминации, такой как загрязнение производственным и вспомогательным материалами (например, смазочными) или чрезмерная микробная контаминация. После очистки клапаны необходимо сохранять в чистых закрытых емкостях; кроме того, должны быть предприняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию во время последующего обращения, например, при отборе проб. Баллоны должны поступать на линию по наполнению в чистом виде или очищаться на линии непосредственно перед наполнением.

7. Должны быть предприняты меры, обеспечивающие однородность дозирования суспензии в момент наполнения на протяжении всего процесса наполнения.

8. Если используется процесс двойного наполнения, необходимо обеспечить, чтобы обе дозы имели точную массу для достижения правильного состава. Для этой цели часто желательно проводить 100 % контроль массы на каждом из этапов.

9. Контроль после наполнения должен гарантировать отсутствие утечек при закрытом клапане. Любое испытание на утечку должно осуществляться таким образом, чтобы избежать микробной контаминации или остаточной влаги.

## **Надлежащая производственная практика для исследуемых лекарственных средств**

### **Введение**

Лекарственные средства, предназначенные для испытаний в процессе исследования и разработки, не подпадают под действие законодательства Европейского Сообщества, регулирующего торговлю и производство.

Однако при принятии Директивы 91/356/ЕЕС по GMP лекарственных препаратов для человека было решено включить «положения», устанавливающие, что страны-участницы могут требовать соблюдения принципов GMP во время производства препаратов, предназначенных для использования в клинических испытаниях. Кроме того, в документе ЕС (111/3044/91), опубликованном в январе 1991 г. для обсуждения, было признано нелогичным, что экспериментальные препараты не подлежат контролю, который будет применяться в отношении тех препаратов, для которых они являются прототипами; большинство комментариев, поступивших от заинтересованных сторон, подтверждало это мнение.

Таким образом, было принято решение подготовить данное приложение к Руководству по надлежащей производственной практике Европейского Сообщества для того, чтобы и страны-участницы, учреждающие добровольно контроль, и производители исследуемых лекарственных средств имели первоначальные рекомендации для возможности разработки единых стандартов во всех странах-участницах.

Настоящее приложение будет пересмотрено по мере развития законодательства Сообщества в области клинических исследований.

### **Примечание**

Принципы и многие детализированные правила надлежащей производственной практики лекарственных средств (том IV серии «Правила контроля за лекарственными препаратами в Европейском Сообществе») применимы и при приготовлении препаратов для использования в клинических испытаниях.

Данное приложение особенно касается тех аспектов GMP, которые могут быть различными для исследуемых препаратов, обычно производящихся не по установившемуся порядку, а также с возможно не полной



характеристикой препарата на начальных фазах клинического изучения. Оно также включает руководство, описывающее предписывание, отгрузку и возврат клинических запасов, которое находится во взаимодействии с примечанием к Руководству по надлежащей клинической практике для испытаний лекарственных средств.

### Словарь специальных терминов

#### *Клиническое испытание - clinical trial*

Любое систематическое изучение лекарственных средств для человека на пациентах или здоровых добровольцах с целью обнаружения или подтверждения эффектов и/или определения любых побочных явлений для исследуемых лекарственных средств, и/или для изучения их абсорбции, распределения, метаболизма и выделения, чтобы удостовериться в эффективности и безопасности препаратов.

#### *Исследуемый препарат, - investigational product*

Активный ингредиент в лекарственной форме или плацебо, проходящие испытания или используемые в качестве эталона в клиническом испытании (включая лицензированные препараты, которые используются или производятся иначе, чем это указано в регистрационном досье).

#### *Исследователь - investigator*

Лицо, ответственное за практическое выполнение испытания и за чистоту исследований, также за здоровье и благополучие субъектов во время испытания.

#### *Предписание - order*

Инструкция по приготовлению, упаковке и/или отгрузке определенного количества единиц исследуемого препарата.

#### *Досье спецификаций на препарат -product specification file*

Справочное досье, содержащее всю информацию, необходимую для составления подробных письменных инструкций по изготовлению, упаковке, проведению испытаний по контролю качества, выдаче разрешения на реализацию серии и отгрузке.

#### *Отгрузка/отправка - shipping/dispatch*

Действия по составлению, упаковке для отгрузки и отправке предписанных лекарственных средств для клинических испытаний.

#### *Организатор (спонсор) - sponsor*

Лицо или организация, которые берут ответственность за начало, руководство и/или финансирование клинического испытания.

1. Некоторые производственные процессы для исследуемых лекарственных средств, которые еще не зарегистрированы, могут не проходить валидацию в таком объеме, который требуется для обычных производственных операций. Спецификации на препарат и производственные инструкции могут изменяться в процессе разработки. Возрастающая при этом сложность производственных операций требует высокоэффективной системы обеспечения качества.

2. Система обеспечения качества, организованная, введенная и исполняемая производителем, должна быть документирована в письменном виде и учитывать принципы GMP, применимые к исследуемым препаратам.

3. Операции по упаковке и маркировке часто выполняются после выдачи разрешения на реализацию нерасфасованной продукции в соответствии со специфическими требованиями, предъявляемыми различными *[клиническими]* испытаниями. Эти операции имеют первостепенную важность для чистоты клинических испытаний. Учитывая это, самоинспекция или независимые аудиты обеспечения качества, согласно примечанию к руководству по надлежащей клинической практике и пункту 9.2 руководства по GMP, являются неотъемлемой частью системы обеспечения качества.

### Персонал

4. Хотя вероятно, что количество привлеченного персонала будет незначительным, ответственность за производство и контроль качества должна быть разделена между разными людьми. Все производственные операции должны осуществляться под контролем четко определенного уполномоченного лица, а персоналу, занятому проведением испытаний по контролю качества, необходимо быть чрезвычайно бдительным.

### Помещения и оборудование

5. Во время производства исследуемых препаратов разные препараты могут обрабатываться в одних и тех же помещениях и в одно и то же время, что усиливает необходимость исключить всякий риск контаминации, включая перекрестную контаминацию, при использовании соответствующих методик.

6. Для производства определенных препаратов, описанных в параграфе 3.6 руководства по GMP, может быть применим принцип производства кампаниями в специально предназначенном месте с использованием самостоятельных технических средств. Поскольку токсичность сырья может быть не до конца известной, особую важность представляет

очистка; при этом необходимо принять в расчет растворимость препарата и вспомогательных веществ в различных растворителях.

7. Для стерильных препаратов не должен быть снижен объем валидации стерилизующего оборудования. Особые проблемы связаны с валидацией асептических процессов при малом размере серии; в этих случаях количество наполненных единиц может равняться максимальному количеству, наполняемому при производстве. Наполнение и герметизация, которые часто выполняются вручную, вызывают сильные сомнения в отношении стерильности; поэтому повышенное внимание должно быть уделено контролю окружающей среды.

### **Документация**

8. Спецификации (на исходное сырье, первичные упаковочные материалы, промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию), производственные рецептуры, технологические инструкции и инструкции по упаковке могут часто изменяться как следствие нового опыта. Каждая новая версия должна принимать во внимание самые последние данные и содержать ссылку на предыдущую версию, чтобы обеспечить прослеживаемость. Обоснования изменений следует протоколировать.

9. Иногда нет необходимости разрабатывать пропись и технологические инструкции, но для каждой производственной операции или поставке должны быть ясные и адекватные письменные инструкции и письменные протоколы. Протоколы имеют особенное значение для подготовки окончательной версии документации, которая будет использоваться при обычном (полномасштабном) производстве.

10. Протоколы производства серии должны храниться, по меньшей мере, два года после завершения клинического испытания.

### **Предписание**

11. Предписание может содержать требование приготовления и/или упаковки определенного количества единиц, и/или их транспортировки. Только организатор (спонсор) может выдать предписание производителю исследуемых препаратов. Оно должно быть в письменном виде (хотя может быть передано с помощью электронных средств) и достаточно точным, чтобы избежать любых двусмысленностей; предписание должно быть официально санкционировано и относиться к утвержденному доось спецификаций на препарат.

## **Досье спецификаций на препарат**

12. Вся информация, необходимая для составления подробных письменных инструкций по изготовлению, упаковке, проведению испытаний по контролю качества, реализации серии, условиям хранения и/или транспортирования должна содержаться вместе в досье спецификаций на препарат. Это досье спецификаций на препарат должно постоянно обновляться, обеспечивая соответствующую прослеживаемость предыдущих версий.

## **Спецификации**

13. Спецификации могут изменяться в процессе разработки препарата. Однако изменения должны вноситься в соответствии с письменной методикой, утвержденной ответственным лицом, и четко протоколироваться. Спецификации должны основываться на всех имеющихся в распоряжении научных данных, на современном уровне науки и техники, на применяемой технологии, а также на административных и фармацевтических требованиях.

## **Пропись и технологические инструкции**

14. Они могут изменяться в свете достигнутого опыта, но необходимо учитывать все возможные последствия для стабильности и, прежде всего, биоэквивалентности между сериями готовой продукции. Изменения должны вноситься в соответствии с письменной методикой, утвержденной ответственным лицом, и четко протоколироваться.

## **Инструкции по упаковке**

15. Упаковка и маркировка исследуемых препаратов, для которых используются закодированные «слепые» этикетки, представляют, вероятно, большую сложность и более подвержены ошибкам (которые также более трудно выявить), чем упаковка и маркировка зарегистрированных препаратов. Следовательно, необходимо интенсифицировать процедуры надзора за соответствием этикеток, чистотой линии и т.д., а также независимые проверки сотрудниками отдела контроля качества.

16. Инструкции по упаковке основываются на предписании. В отличие от того, что происходит при полномасштабном производстве зарегистрированных лекарственных средств, серии исследуемых лекарственных средств могут быть подразделены на различные партии для упаковки и упаковываться индивидуальным образом в течение некоторого времени.

17. Количество единиц, подлежащих упаковке, должно быть определено до начала операций по упаковке, принимая во внимание также количество единиц, необходимых для проведения контроля качества, и количество образцов, которые должны быть заложены на хранение. По окончании процесса упаковки и маркировки необходимо составить баланс.

### **Инструкции по маркировке**

18. Этикетки должны содержать:

- название (имя) организатора (спонсора);
- код испытания;
- номер серии;
- идентификационный номер пациента;
- условия хранения;
- срок годности с указанием месяца/года или даты повторного испытания.

В соответствии с предписанием может быть размещена дополнительная информация. При необходимости, с целью слепого исследования номер серии может указываться отдельно (см. также «операции по кодированию»). Копия каждого типа этикеток должна храниться в протоколе упаковки серии.

### **Протоколы производства и упаковки серии**

19. Протоколы производства и упаковки серии должны содержать достаточно подробную информацию для точного прослеживания последовательности операций. Эти протоколы должны содержать все относящиеся к делу замечания, которые расширяют существующие знания о препарате, позволяют усовершенствовать производственные операции и обосновать используемые методики.

### **Производство**

#### *Исходное сырье*

20. На постоянство производства может влиять качество исходного сырья. Следовательно, физические и химические свойства исходного сырья должны быть определены, документированы в его спецификациях и проконтролированы. Спецификации на активные ингредиенты должны быть как можно более исчерпывающими и находиться на современном уровне знаний. Спецификации как на активные, так и на неактивные ингредиенты должны периодически пересматриваться.

21. Должна иметься в распоряжении подробная информация о качестве активных и неактивных ингредиентов, чтобы выявить и, при необходимости, разрешить любое изменение в технологическом процессе.

22. На этапе разработки не всегда имеются в распоряжении валидированные методики, что затрудняет прогнозирование критических параметров и контрольных точек в процессе производства, которые могли бы помочь контролировать эти параметры. В таких случаях предварительные параметры производственного процесса и точки контроля в процессе производства можно, как правило, установить из опыта аналогичных производств. Руководящий персонал должен уделить особое внимание составлению необходимых инструкций и их постоянной адаптации на основании приобретенного при производстве опыта.

23. Расчет выходов является существенной частью контроля производственных операций. Действительный и теоретический выходы необходимо согласовывать, а любое аномальное расхождение - расследовать.

24. Степень гарантии стерильности для стерильных лекарственных средств должна быть не меньшей, чем для зарегистрированных препаратов. Методики очистки должны быть очень жесткими и разработаны с учетом того, что сведения о токсичности исследуемого препарата еще недостаточно полные. Если процессы, такие как смешивание, не прошли валидацию, может быть необходимо проведение дополнительных испытаний по контролю качества.

### Принципы, применимые к препарату сравнения

25. При изучении, когда исследуемый препарат сравнивается с лекарством, имеющимся в продаже, должно быть уделено внимание гарантированию чистоты и качества препарата сравнения (лекарственной форме, упаковочным материалам, условиям хранения и т.д.). Если необходимо внести существенные изменения в препарат, следует иметь в распоряжении данные (например, по стабильности, сравнительной растворимости), чтобы доказать, что эти изменения не повлияют на первоначальные характеристики качества препарата.

### Код рандомизации

26. Методики должны описывать создание, распределение, обработку и сохранение любого кода рандомизации, использованного для упакованных исследуемых препаратов.

### Операции по кодированию

27. Должна применяться система кодирования, позволяющая точно идентифицировать закодированную («слепую») продукцию. Этот код

вместе с кодом рандомизации и списком рандомизации должен позволять точно идентифицировать препарат, включая любую необходимую прослеживаемость кодов и номера серии препарата, перед его кодированием.

28. Выдача разрешения на реализацию закодированных препаратов должна включать официальную проверку на сходство внешнего вида и любые другие требуемые характеристики различных сравниваемых препаратов.

29. Образцы закодированных исследуемых препаратов следует сохранять.

### **Контроль качества**

30. Так как процессы могут быть нестандартизованы или пройти неполную валидацию, проведение испытаний готовой продукции приобретает большую важность в гарантировании того, что каждая серия соответствует своей спецификации.

31. Выдача разрешения на реализацию продукции часто производится в два этапа, до и после окончательной упаковки:

- оценка нерасфасованной продукции: должны быть рассмотрены все относящиеся к делу факторы, включая условия производства, результаты испытаний, проведенных в процессе производства, обзор производственной документации и соответствие досье спецификаций на препарат и предписанию;

- оценка готовой продукции: должны быть рассмотрены, в дополнение к оценке нерасфасованной продукции, все относящиеся к делу факторы, включая условия упаковки, результаты, проведенных в процессе испытаний, обзор документации по упаковке и соответствие досье спецификаций на препарат и предписанию.

32. Контроль качества должен уделять особое внимание соответствию спецификациям, которые имеют отношение к эффективности лекарственных средств, а именно:

- точность терапевтической или разовой дозы: однородность, постоянство состава;

- высвобождение активных ингредиентов: растворимость, коэффициент распределения, времени растворения и т.д.;

- оценка стабильности, при необходимости, ускоренными методами, определение предварительных условий хранения и срока годности препарата.

При необходимости, отдел контроля качества должен также проверять сходство внешнего вида, запах и вкус закодированных лекарственных средств.

33. Образцы каждой серии препарата должны храниться в первичной упаковке, используемой для изучения, или в подходящей ем-

кости для нерасфасованной продукции, по меньшей мере, один год после окончания срока годности. Если образцы не хранятся в упаковке, используемой для изучения, то должны иметься в распоряжении данные по стабильности в такой упаковке для обоснования срока годности.

### **Производство и анализ по контракту**

34. В контракте среди прочих условий должно быть четко указано, что лекарственные средства используются для клинических испытаний. Сотрудничество между сторонами, заключившими контракт, должно быть очень тесным.

### **Рекламации**

35. Выводы по результатам любого исследования, проведенного в связи с рекламацией (*жалобой*), должны быть обсуждены между производителем и организатором (если это не одно и то же лицо) или между лицами, ответственными за производство, и теми, кто отвечает за соответствующее клиническое испытание, для оценки любого потенциального влияния на испытание и на разработку препарата.

### **Отзывы**

36. Методики отзыва продукции являются очень важными. Кроме лица (лиц), ответственного за отзывы, как это описано в главе 8 данного руководства, их должны понимать организатор (*спонсор*), исследователь и монитор (*советник, консультант*).

### **Отгрузка - возвраты - уничтожение**

37. Отгрузка, возврат и уничтожение неиспользованных препаратов должны осуществляться в соответствии с письменными методиками.

### **Отгрузка**

38. Отгрузка исследуемых препаратов выполняется в соответствии с указаниями, данными организатором (*спонсором*) в распоряжении на отгрузку.

39. Груз отправляется исследователю только после двухэтапной процедуры выдачи разрешения: разрешения на реализацию продукции после контроля качества («технический зеленый свет») и санкции на использование препарата, выданной организатором (*спонсором*) («административный зеленый свет»). Оба разрешения должны быть запротоколированы.



40. Упаковка (*транспортная тара*) должна гарантировать, что лекарственное средство остается в надлежащем состоянии во время транспортировки и хранения в промежуточных пунктах. Любое вскрытие или повреждение наружной упаковки во время транспортировки должно немедленно фиксироваться.

41. Организатор (*спонсор*) должен обеспечить, что груз будет получен нужным адресатом, который подтвердит его получение.

42. Подробная опись грузов, сделанная производителем, должна сохраняться. Необходимы подробные указания на реквизиты адресатов.

### **Возвраты**

43. Исследуемые препараты должны быть возвращены с соблюдением условий, определенных организатором, установленных в письменных методиках и утвержденных уполномоченными на это сотрудниками.

44. Возвращенные исследуемые препараты должны быть четко идентифицированы и храниться в специально предназначенной зоне. Должны сохраняться протоколы описей возвращенных лекарственных средств.

### **Уничтожение**

45. Организатор (*спонсор*) является ответственным за уничтожение неиспользованных исследуемых препаратов. Таким образом, исследуемые препараты не могут быть уничтожены производителем без предварительной санкции организатора.

46. Протоколирование операций по уничтожению необходимо вести таким образом, чтобы за все операции можно было отчитаться. Протоколы должны сохраняться у организатора.

47. Если уничтожение препаратов поручено производителю, то он должен предоставить организатору письменное удостоверение об уничтожении или расписку об уничтожении. Эти документы должны ясно идентифицировать номера серий и действительные количества уничтоженных препаратов.

## **Производство препаратов, получаемых из человеческой крови или человеческой плазмы**

### **Принцип**

Лекарственные средства, получаемые из человеческой крови или плазмы, имеют определенные специфические свойства, являющиеся результатом биологической природы источника сырья. Например, инфицирующие агенты, особенно вирусы, могут контаминировать источник

сырья. Предотвращение передачи вирусов этими препаратами зависит, таким образом, от контроля исходного сырья и его происхождения, а также от последующих производственных процедур, включая удаление вируса и инактивацию.

Поскольку на качество готовой продукции влияют все стадии ее производства, включая сбор крови или плазмы, сбор крови или плазмы, предназначенных для производства получаемых из них препаратов, следует рассматривать как часть производственного процесса и, следовательно, необходимо осуществлять согласно соответствующей системе обеспечения качества и надлежащей производственной практике.

Примечание: Общие главы руководства по GMP применимы к препаратам, получаемым из человеческой крови или плазмы, если не указано иначе. Также могут быть применимы некоторые из приложений, например, производство стерильных лекарственных средств, использование ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств и приложение по биологическим лекарственным средствам.

В соответствии с Директивой 89/381/ЕЕС, необходимые мероприятия по предотвращению переноса инфекционных заболеваний, должны содержать все мероприятия, рекомендованные в настоящее время Советом Европы (см. «Руководство по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови», Council of Europe Press, ISBN 92-871-1808-4) и Всемирной организации здравоохранения (см. тридцать девятый доклад Комитета экспертов ВОЗ по биологической стандартизации, серия технических докладов ВОЗ 786, 1989).

Это приложение также следует применять вместе с правилами, принятыми СРМР, в частности, «Лекарственные препараты, получаемые из человеческой крови и плазмы» и «Валидация методик удаления вируса и инактивации» (Том III, дополнение 2 серии «Правила регулирования лекарственных средств в Европейском Сообществе»).

Поскольку несколько положений этого приложения применимы равным образом к плазме, получаемым из плазмы препаратам, клеточным компонентам крови и к цельной крови, был добавлен дополнительный параграф, касающийся только клеточных компонентов крови и цельной крови для удобства тех компетентных уполномоченных органов, которые контролируют эти компоненты. Однако следует отметить, что эти компоненты в настоящее время не находятся в сфере фармацевтического законодательства ЕС.

Производство лекарственных средств, получаемых из плацентарной крови, которые производятся и используются в некоторых странах-участницах в данном приложении не рассматривается. Следовательно, в настоящем приложении нет специальных положений по производству таких лекарственных средств; тем не менее все относящиеся к делу положения руководства по GMP применимы для их производства.

1. Обеспечение качества должно охватывать все аспекты производства, начиная от емкостей для донорской крови, растворов антикоагулянтов, включая сбор, хранение, транспортировку, обработку, контроль качества и доставку готовой продукции\*.

2. Обработке должна подвергаться только централизованно собранная кровь или плазма, проконтролированная и утвержденная компетентным уполномоченным органом.

3. Полное испытание по качественным и количественным показателям, установленным в спецификациях на исходное сырье, как правило, не выполняется для промежуточных фракций препаратов крови. Контрольные отчеты, представленные производителем промежуточной продукции, включая плазму, будут достаточными при условии, что этот производитель лицензирован в соответствии с законодательством Сообщества, регулярно инспектируется и имеется опыт его надежной и постоянной работы.

4. Результаты контроля, выполненного на донорах, должны составлять часть документации о качестве в центре по забору крови и быть доступны для производителя.

### Помещения и оборудование

5. Забор крови может осуществляться на основе принципа кампании, т.е. в комнате, используемой в данное время исключительно для этой цели, или с помощью специально предназначенных технических средств. Для обработки крови или плазмы следует использовать специально предназначенные технические средства, однако это не требуется для операций по упаковке.

6. С целью предотвращения перекрестной контаминации помещения и оборудование, используемые для производственных операций, на которых используются препараты, прошедшие процесс удаления вируса или инактивации, должны быть специально предназначены для этого и быть другими чем те, где используются необработанные препараты.

### Сбор крови

7. Необходимо четко установить и показать эффективность мето-

---

*\* Следует отметить, что для центров по забору крови и плазмафорезу является необязательной, хотя и желательной обычная организационная схема производственного предприятия с занятыми полный рабочий день руководителем отдела производства, руководителем отдела контроля качества и уполномоченным лицом, как описано в главе 2 Руководства.*

дов, используемых для дезинфекции кожи донора. Требуется обеспечить строгое соблюдение этого метода.

8. Личность каждого донора должна быть зарегистрирована во время отбора (*доноров*) и подтверждена перед венопункцией. Третья идентификация личности, желательна проверкой подписи, будет необходима во время ручного аферезиса, когда компоненты крови возвращаются (*донору*) после разделения.

9. Особое внимание должно быть уделено правильной маркировке и идентификации (кодовый номер) донорских образцов.

10. Должна существовать система, позволяющая проследить путь каждой порции, начиная от донора [и емкости для крови] и заканчивая готовой продукцией, включая идентификацию потребителя (больница или медицинский персонал). Идентификация личности реципиента обычно является обязанностью этого потребителя.

11. Мероприятия, выполняемые после забора крови: должна быть стандартная рабочая методика, описывающая систему обмена информацией между центром по забору крови и центром по производству или фракционированию, устанавливающая, каким образом они могут проинформировать друг друга, если:

- после забора крови установлено, что донор не отвечает установленным требованиям, предъявляемым к здоровью донора;

- обнаружилось, что проведение испытания на наличие вирусов было выполнено не в соответствии с утвержденными методиками;

- у донора сероконверсия или инфекционное заболевание, обусловленное передающимся агентом (HBV, HCV и другие не-А, не-В, не-С вирусы гепатита, HIV 1 и 2 и другие вирусы в свете современных знаний);

- у реципиента после трансфузии развилось инфекционное заболевание, которое может быть связано с донором.

В таких случаях всегда следует осуществлять повторную оценку документации серии и повторный контроль готовой продукции. Необходимость изъятия данной серии должна быть тщательно рассмотрена, принимая во внимание такие критерии, как болезнь, тип сероконверсии, объем пула, период времени между забором крови и сероконверсией, природу препарата и способ его производства.

## **Производство и контроль качества**

12. Необходимо контролировать и валидировать установленные температуры крови, плазмы и промежуточной продукции во время транспортирования из центров по забору к производителям или между различными производственными площадками. То же самое применимо к доставке такой продукции.

13. Перед тем как любые порции крови или плазмы или любой препарат, полученный из них, будут разрешены для выпуска и/или фракционирования, необходимо провести их испытание и установить отсутствие реактивности для следующих маркеров, специфических для инфицирующих агентов:

- HBsAg с использованием валидированных и чувствительных ELISA или RIA теста;

- антител к HIV 1 и HIV 2;

- антител к HCV;

- антител к сифилису\*.

Требования проводить испытания на другие вирусы должны устанавливаться на основании появляющихся знаний о инфицирующих агентах и наличия соответствующих методов испытаний.

14. Некоторые производственные операции могут подвергать продукцию риску, поэтому должно быть уделено внимание следующим факторам:

- бактерии могут быть занесены при ненадлежащем обращении или из контаминированной окружающей среды, что может привести к накоплению пирогенов;

- вирусы могут быть занесены с реагентами во время производства (ферменты из экстрактов тканей, такие как пепсин или тромбин, а также моноклональные антитела, используемые для аффинной хроматографии);

- способы производства могут способствовать внесению химических контаминантов, таких как ферменты, пепсин, растворители, детергенты и антитела или другие лиганды при хроматографии.

15. Необходимо регулярно контролировать и валидировать эффективность методик очистки и стерилизации.

16. Этикетки на каждой индивидуальной упаковке плазмы, хранящейся перед объединением и фракционированием, должны содержать, по меньшей мере, идентификационный номер порции, наименование и адрес центра по забору плазмы, номер серии контейнера, температуру хранения, общий объем или масса плазмы, количество и тип использованного антикоагулянта, а также дату забора и/или разделения.

17. С целью сведения к минимуму микробной контаминации плазмы или занесения чужеродных веществ объединение и оттаивание плазмы следует проводить в чистой зоне, по меньшей мере, класса D с обязательным ношением масок и перчаток. Следует регулярно контролировать методы, используемые для открывания емкостей, объединения и оттаивания.

18. Препараты, прошедшие процесс удаления вируса или инактивации, должны быть тщательно отделены от непрошедших [этот процесс].

---

\* Данный тест не требуется в Дании.

19. Валидация методов удаления вируса или инаktivации не должна проводиться с использованием производственных технических средств, чтобы для обычного производства не создавать никакого риска контаминации вирусами, используемыми для валидации.

### **Методики фракционирования/очистки** **(а) Методы осаждения**

20. Физические методы: криоосаждение часто используется как начальный этап производства фактора VIII и фибриногена. Оно не способствует повышению безопасности этих препаратов в отношении контаминации вирусами. Для получения готовой продукции используются такие технические способы последующей очистки, как осаждение веществами, кроме этанола, хроматографическое разделение, а также методики инаktivации вирусов. Плазма, истощенная криоосаждением, может использоваться для разделения с целью получения других факторов свертывания или белковых растворов плазмы.

21. Физико-химические методы: среди таких методов методики фракционирования этанолом, основанные на методе Cohn, наиболее широко используются, по крайней мере, для альбумина и иммуноглобулинов. Обычно они включают несколько этапов, соответствие каждого из которых специфическим требованиям имеет решающее значение для качества препарата; при определенных условиях некоторые из этих этапов могут также способствовать эффективному снижению потенциальной контаминации вирусами. Таким образом, должны иметься ясные инструкции по концентрации этанола и белка, включая данные по допустимой толерантности, а также способы их контроля.

22. Должны также иметься соответствующие инструкции для методов, основанных на других химических реактивах, таких как этилакридинлактат, метанол, аммония сульфат, полиэтиленгликоль, катионные поверхностно-активные вещества, которые иногда используются при производстве определенных препаратов, получаемых из плазмы, как правило, в комбинации с другими методиками очистки. Некоторые из этих веществ могут повышать безопасность препаратов в отношении контаминации вирусами.

### **Выделение твердой фазы и методы фильтрации**

23. В производстве препаратов, получаемых из плазмы, все возрастающую роль играют три основных типа методик, применяющиеся, как правило, в комбинации с методиками осаждения и часто друг с другом:

-гель-фильтрация, используемая главным образом для обессоливания или разделения компонентов, значительно различающихся по размерам;

- ионообменная и гидрофобная хроматография;
- аффинная хроматография, основанная на специфических взаимодействиях с иммунологическими или другими рецепторами, иммобилизованными на матрице.

Избирательность таких методик и выходы в решающей степени зависят от качества вещества, а также от таких факторов, как емкость колонки, природа и концентрация белков в препарате, ионная сила и pH буферов, а также скорость потока и температура. Таким образом, все необходимые данные, включая допустимую толерантность, должны быть описаны в спецификациях, а результаты контроля должны быть протоколированы в досье на серию.

24. Некоторые другие соединения, такие как уголь, бентонит и коллоидная двуокись кремния, иногда используются для удаления различных примесей, таких как пигменты, липопroteины и т.д. Подробные характеристики этих соединений и их деконтаминация должны быть описаны в их спецификациях, а условия работы должны быть детализированы в методиках.

25. В методиках также должны быть приведены указания по хранению колонок, консервированию и элюированию консервантов, а также методы регенерации. Также должны иметься в наличии методики, используемые для осветления и стерилизации, диа- или ультрафильтрации.

### **Хранение образцов**

26. Образцы каждого пула плазмы должны храниться в подходящих условиях, по меньшей мере, один год после истечения срока годности готовой продукции с самым большим сроком годности.

### **Клеточные препараты и цельная кровь**

27. Контроль качества должен осуществляться таким образом, чтобы могли быть обнаружены основные отклонения от спецификаций качества.

28. Перед выпуском препаратов красных кровяных клеток или цельной крови должен осуществляться визуальный контроль на отсутствие гемолиза и агрегации.

29. Клетки, тромбоциты и цельная кровь, которые возвращены неиспользованными, обычно не выдаются вновь (см. пункт 5.65 руководства).

# **Отбор проб исходного сырья и упаковочных материалов**

## **Принцип**

Отбор проб является важной операцией, при которой отбирается только малая часть серии. Обоснованные заключения по отношению ко всей серии не могут основываться на испытаниях, которые были проведены на нерепрезентативных пробах. Правильный отбор проб, таким образом, является неотъемлемой частью системы обеспечения качества.

Примечание: Отбор проб рассматривается в главе 6 данного руководства, пункты 6.11-6.14. Данное приложение содержит дополнительные правила по отбору проб исходного сырья и упаковочных материалов.

## **Персонал**

1. Персонал, проводящий отбор проб, должен пройти начальное и регулярное постоянно продолжающееся обучение по дисциплинам, имеющим отношение к правильному отбору проб. Такое обучение должно включать сведения о:

- планах отбора проб;
- письменных методиках по отбору проб;
- технических приемах и оборудовании для отбора проб;
- риске перекрестной контаминации;
- подлежащих соблюдению мерах предосторожности касательно нестабильных и/или стерильных веществ;
- важности визуального осмотра внешнего вида исходного сырья, материалов, тары и этикеток;
- важности протоколирования любых непредвиденных или необычных обстоятельствах.

## **Исходное сырье**

2. Идентичность всей серии исходного сырья может, как правило, быть гарантирована только тогда, когда отдельные пробы были отобраны из всех емкостей и испытание на идентичность было проведено для каждой пробы. Допускается отбирать пробы только из части емкостей, если создана прошедшая валидацию методика, гарантирующая, что ни одна емкость с исходным сырьем не будет неправильно идентифицирована по ее этикетке.

3. Такая валидация должна учитывать, по меньшей мере, следующие аспекты:



- характер и статус производителя и поставщика, а также их способность понимать требования GMP в фармацевтической промышленности;
- систему обеспечения качества производителя исходного сырья;
- условия производства, при которых исходное сырье производится и контролируется;
- природу исходного сырья и лекарственных средств, для производства которых оно будет использовано.

При такой системе возможно, что прошедшая валидацию методика, которая освобождает от проведения испытаний на идентичность каждой поступающей емкости с исходным сырьем, может быть принята для:

- исходного сырья, поступающего от одного производителя или с одного завода;
- исходного сырья, поступающего непосредственно от производителя или в емкости, опечатанной производителем, если имеется уверенность в его достоверности и проводятся регулярные аудиты системы обеспечения качества производителя покупателем (производителем лекарственного средства) или официально уполномоченным лицом.

Маловероятно, что методика может удовлетворительно пройти валидацию для:

- исходного сырья, поставляемого посредниками, такими как брокеры, когда производитель неизвестен или не подвергается аудиту;
- исходного сырья, используемого для парентеральных лекарственных средств.

4. Качество серии исходного сырья может быть оценено при отборе и испытании репрезентативной пробы. Для этой цели могут быть использованы пробы, отобранные для испытаний на идентичность. Количество проб, отобранных для приготовления репрезентативной пробы, должно быть определено статистически и указано в плане по отбору проб. Количество отдельных проб, которые могут быть смешаны для формирования составной пробы, также должно быть определено с учетом природы сырья, знаний о поставщике и однородности составной пробы.

### **Упаковочные материалы**

5. В плане по отбору проб для упаковочных материалов должно быть учтено, по меньшей мере, следующее: полученное количество, требуемое качество, характер материала (например, первичные упаковочные материалы и/или маркированные упаковочные материалы), методы производства, а также знания о системе обеспечения качества производителя упаковочных материалов, основанные на результатах проведения аудитов. Количество отбираемых проб должно быть определено статистически и указано в плане по отбору проб.

# Применение ионизирующей радиации в производстве лекарственных средств

*Примечание: Держатель или заявитель на получение регистрационного удостоверения на продукцию, технологический процесс которой включает облучение, должен также обращаться к примечанию, сделанному Комитетом по патентованным лекарственным препаратам, опубликовавшим руководство «Ионизирующая радиация в производстве лекарственных средств»\*.*

## Введение

Ионизирующая радиация может использоваться во время производственного процесса для различных целей, включая снижение микробной обсемененности и стерилизацию исходного сырья, деталей упаковок или продукции и обработку продукции из крови.

Имеется два типа процесса облучения: гамма-облучение из радиоактивного источника и высокоэнергетическое электронное облучение (бета-излучение) из ускорителя.

Гамма-облучение: могут быть использованы два различных метода:

(I) Серийный метод: продукция размещается в постоянных местах вокруг источника излучения и не может быть загружена или выгружена, пока открыт источник радиации.

(II) Непрерывный метод: автоматическая система транспортирует продукцию в радиационную камеру мимо открытого источника радиации по определенной траектории с соответствующей скоростью, а затем из камеры.

Электронное облучение: продукция перемещается мимо непрерывного или пульсирующего пучка высокоэнергетических электронов (бета-излучение), который сканирует вперед и назад через траекторию движения продукции.

## Ответственность

1. Обработка облучением может осуществляться производителем лекарственных средств или оператором радиационной установки по контракту («подрядчиком»), каждый из которых должен иметь соответствующую лицензию на производство.

---

*\* Текст примечания входит только в Руководство по GMP ЕС; это примечание является единственным отличием между приложением 12 к Руководству по GMP ЕС и приложением 10 к Руководству по GMP PIC.*

2. Производитель лекарственных средств несет ответственность за качество продукции, включая достижение цели облучения. Работающий по контракту оператор радиационной установки несет ответственность за обеспечение того, что требуемая производителем доза излучения дана облучаемому контейнеру (т.е., контейнеру, в котором продукция облучается, включая самый дальний от источника).

3. Требуемая доза, включая предельно допустимую, должна быть указана в регистрационном досье на продукцию.

### **Дозиметрия**

4. Дозиметрия - это определение поглощенной дозы излучения путем измерения с помощью дозиметров. Как понимание, так и правильное применение технических приемов являются весьма важными для валидации, подготовки и контроля процесса.

5. Калибровка каждой серии обычных дозиметров должна отвечать национальным или международным стандартам. Период действия калибровки должен быть установлен, обоснован и строго выдержан.

6. Один и тот же прибор должен, как правило, использоваться для получения калибровочной кривой обычных дозиметров и для измерения изменения их показателей поглощения после облучения. При использовании различных приборов должен быть определен абсолютный показатель поглощения каждого прибора.

7. В зависимости от типа используемого дозиметра должен быть сделан надлежащий расчет погрешности по возможным причинам, включая изменение влажности, изменение температуры, время, прошедшее между облучением и измерением, и мощность дозы излучения.

8. Длина волны прибора, используемого для измерения изменения показателя поглощения дозиметров, и прибор, используемый для измерения их плотности, должны регулярно проверяться путем калибровки через определенные промежутки времени, установленные на основании стабильности, назначения и способа применения.

### **Валидация процесса**

9. Валидация - это действие, которое ставит условием, что процесс, т.е. предоставление дозы, предназначенной для поглощения продукцией, будет давать ожидаемые результаты. Более полно требования к валидации изложены в примечании к руководству «Использование ионизирующей радиации в производстве лекарственных средств».

10. Валидация должна включать составление карты дозы, чтобы установить распределение поглощенной дозы внутри облучаемого контейнера, в котором определенным образом размещены упаковки с продукцией.

11. Спецификация на процесс облучения должна включать, по меньшей мере, следующее:

- а) подробности упаковки продукции;
- б) схема(мы) загрузки продукции внутри контейнера для облучения. Если в облучаемом контейнере находятся различные виды продукции, особое внимание должно быть уделено тому, чтобы не было недополучения дозы плотной продукцией или экранирования ею другой продукции. Каждое расположение смешанной продукции должно быть специфицировано и валидировано;
- с) схема размещения облучаемых контейнеров вокруг источника (серийный метод) или пример траектории движения сквозь камеру (непрерывный метод);
- д) верхний и нижний пределы поглощенной дозы излучения для продукции [и сопутствующие методы рутинной дозиметрии];
- е) верхний и нижний пределы поглощенной дозы излучения для облучаемого контейнера и соответствующие методы рутинной дозиметрии для контроля этой поглощенной дозы излучения;
- ф) другие параметры процесса, включая мощность дозы излучения, максимальное время экспозиции, число экспозиций и т.д.

Если облучение проводится по контракту, по меньшей мере, пункты (д) и (е), регламентирующие спецификацию на процесс облучения, должны быть описаны в этом контракте.

## **Подготовка установки**

### **Общие положения**

12. Подготовка - это полученное и документированное доказательство того, что радиационная установка при работе в соответствии со спецификацией на процесс постоянно будет работать в заранее определенных пределах. В контексте этого приложения заранее установленные пределы - это максимальная и минимальная дозы, предназначенные для поглощения облучаемым контейнером. Должна быть исключена вероятность того, что во время работы установки контейнеру будет дана доза, выходящая за эти пределы, без ведома оператора.

13. Подготовка должна включать следующие элементы:

- а) планирование;
- б) составление схемы облучения;
- с) документация;
- д) требования к повторной подготовке.

### Планирование

14. Поглощенная доза, полученная определенной частью облучаемого контейнера, в любой определенной точке вокруг излучателя, зависит, в первую очередь, от следующих факторов:

- а) активности и геометрии источника;
- б) расстояния от источника до контейнера;
- в) продолжительности облучения, контролируемой установленным таймером или скоростью конвейера;
- г) состава и плотности материала, включая другую продукцию, расположенного между источником и определенной частью контейнера.

15. Общая величина поглощенной дозы зависит еще от траектории, по которой контейнеры проходят через постоянно действующий облучатель, или от схемы загрузки при серийном облучении, а также от количества циклов облучения.

16. При неизменной траектории в случае постоянно действующего облучателя или при неизменном расположении загрузки в случае серийного облучателя и при данной интенсивности источника и типе продукции, основным параметром установки, контролируемым оператором является скорость конвейера или время, установленное на таймере.

### Составление схемы облучения

17. Для процедуры составления схемы облучения излучатель должен быть заполнен облучаемыми контейнерами, в которые упакована модельная продукция или репрезентативная продукция однородной плотности. Дозиметры должны быть расположены повсюду, как минимум, в трех заполненных контейнерах для облучения, которые проходят через облучатель, окруженный такими же контейнерами или модельной продукцией. Если продукция уложена неравномерно, дозиметры должны быть расположены в большем количестве контейнеров.

18. Размещение дозиметров зависит от размера облучаемого контейнера. Например, для контейнеров  $1 \times 1 \times 0,5$  м может подходить размещение в виде трехмерной 20 см сетки по всему объему контейнера, включая наружные поверхности. Если предполагаются места минимальной и максимальной дозы, которые стали известны из предыдущих характеристик эксплуатационных качеств облучателя, несколько дозиметров могут быть удалены из зон со средней дозой для размещения в виде 10 см сетки в зонах с экстремальными дозами.

19. В результате этой процедуры должны быть определены минимальная и максимальная дозы, поглощенные продукцией и поверхнос-

тью контейнера при заданных параметрах установки, плотности продукции и схеме загрузки.

20. В идеальном случае, для составления карты дозы должны использоваться стандартные дозиметры, так как они более точные. Также допустимо использование обычных дозиметров, но рекомендуется размещать рядом с ними стандартные дозиметры в местах, где предполагается минимальная и максимальная доза, и в обычно контролируемом месте в каждом контейнере для облучения. Наблюдаемые значения доз могут иметь случайные колебания, которые можно оценить при сопоставлении различных значений при повторных измерениях.

21. Минимальная наблюдаемая доза, измеренная обычным дозиметром, необходимая для гарантии, что все облучаемые контейнеры получили минимальную требуемую дозу, должна быть установлена на основании знания погрешности измерения используемых обычных дозиметров.

22. При составлении схемы облучения параметры облучателя необходимо поддерживать постоянными, контролировать и протоколировать. Эти протоколы вместе с результатами дозиметрии и всеми другими составленными протоколами должны сохраняться.

### **Электронно-лучевой облучатель**

#### **Планирование**

23. Поглощенная доза, полученная определенной частью облучаемой продукции зависит, в первую очередь, от следующих факторов:

- а) характеристик пучка, а именно: энергии электрона, среднего тока пучка, ширины сканирования и равномерности сканирования;
- б) скорости конвейера;
- с) состава и плотности продукции;
- д) состава, плотности и толщины материала между выходным окном и определенной частью продукции;
- е) расстояния между выходным окном и контейнером.

24. Основными параметрами, контролируруемыми оператором, являются характеристики пучка и скорость конвейера.

#### **Составление схемы облучения**

25. При составлении схемы облучения дозиметры должны быть расположены между слоями однородных абсорбирующих пластин, моделирующих продукцию, или между слоями репрезентативной продукции одинаковой плотности, так чтобы, по меньшей мере, десять измерений были сделаны в максимальном радиусе действия электронов. Необходимо также руководствоваться пунктами от 18 до 21.

26. Во время составления схемы облучения параметры облучателя требуются поддерживать постоянными, контролировать и протоколировать. Эти протоколы вместе с результатами дозиметрии и всеми другими составленными протоколами должны сохраняться.

### **Повторная подготовка**

27. Подготовка должна быть повторена, если появились изменения процесса или излучателя, которые могут повлиять на распределение дозы в облучаемом контейнере (например, замена стержней). Степень повторной подготовки зависит от степени изменений в облучателе или в загрузке. При наличии сомнений необходима повторная подготовка.

### **Помещения**

28. Помещения должны проектироваться и эксплуатироваться таким образом, чтобы отделять облученные контейнеры от необлученных во избежание перекрестной контаминации. Если материалы обрабатываются в закрытых контейнерах для облучения, то нет необходимости отделять фармацевтические материалы от нефармацевтических при условии, что в последующем не будет риска их контаминации.

Любая возможность контаминации продукции радионуклидами от источника должна быть исключена.

### **Технологический процесс**

29. Контейнеры для облучения должны загружаться в соответствии с утвержденной схемой загрузки, установленной во время валидации.

30. Во время процесса доза излучения для облучаемых контейнеров должна контролироваться с использованием прошедших валидацию дозиметрических методик. Соотношение между этой дозой и дозой, поглощенной продукцией внутри контейнера, должно быть установлено во время процесса валидации и подготовки установки.

31. Для дифференциации облученных и необлученных контейнеров должны использоваться радиационные индикаторы. Они не должны использоваться как единственный способ дифференциации или как показатель удовлетворительных результатов технологического процесса.

32. Обработку смешанных загрузок в контейнерах в радиационной камере следует проводить только тогда, когда из опыта подготовки установки или из других источников известно, что доза излучения, полученная отдельными контейнерами, остается в установленных пределах.

33. Если требуемая доза излучения получается более чем за одну экспозицию или один проход через радиационную камеру, это должно быть согласовано с держателем регистрационного удостоверения; кроме

того, эта доза должна быть получена в течение заранее определенного периода времени. Держатель регистрационного удостоверения должен быть уведомлен о незапланированных перерывах во время облучения, если эти перерывы удлиняют процесс облучения свыше заранее согласованного времени.

34. Необлученная продукция все время должна быть отделена от облученной продукции. Способы достижения этого включают использование радиационных индикаторов (31.) и соответствующей планировкой помещений (28.).

### **Гамма-облучатели**

35. При непрерывном методе ведения процесса дозиметры должны быть расположены так, чтобы, по меньшей мере, два дозиметра одновременно находились под воздействием радиации в течение всего процесса.

36. При серийном методе, по меньшей мере, два дозиметра должны подвергаться действию радиации в местах получения минимальной дозы.

37. При непрерывном методе ведения процесса должна быть положительная индикация правильного положения источника и взаимосвязь между положением источника и движением конвейера. Скорость конвейера необходимо постоянно контролировать и протоколировать.

38. При серийном методе ведения процесса необходимо контролировать и протоколировать движение источника и время экспозиции для каждой серии.

39. Для получения желаемой дозы установка таймера и скорость конвейера должны быть отрегулированы в зависимости от радиоактивного распада источника и примесей в источнике. Период действия заданных значений скорости и времени должен быть запротоколирован и строго соблюдаться.

### **Электронно-лучевые облучатели**

40. В каждый контейнер необходимо поместить дозиметр.

41. Необходимо постоянно регистрировать средний поток пучка, энергию электронов, ширину сканирования и скорость конвейера. Эти переменные величины, за исключением скорости конвейера, необходимо контролировать в установленных пределах, определенных во время подготовки, поскольку они подвержены одновременному изменению.

### **Документация**

42. Количества полученных, облученных и отправленных контейнеров должны соответствовать друг другу и данным соответствующей



документации. О любом расхождении должно быть доложено, а причины его должны быть выяснены.

43. Оператор радиационной установки должен удостоверять в письменном виде диапазон доз, полученных каждым облученным контейнером в данной серии или поставке.

44. Протоколы ведения процесса и контроля для каждой облученной серии должны проверяться и подписываться назначенным ответственным лицом и сохраняться. Метод и место хранения должны быть согласованы между оператором радиационной установки и держателем регистрационного удостоверения.

45. Документация, относящаяся к валидации и подготовке радиационной установки должна сохраняться один год после истечения срока годности или, по меньшей мере, пять лет после реализации последней продукции, прошедшей обработку на установке, в зависимости от того, какой период времени более длителен.

### **Микробиологический контроль**

46. Ответственность за микробиологический контроль несет производитель лекарственных средств. Этот контроль может включать контроль окружающей среды в месте производства продукции и контроль продукции перед облучением как установлено в регистрационном досье.

### **Словарь специальных терминов**

Приведенные ниже определения применяются только к терминам, использованным в данном руководстве. Они могут иметь разные значения в других контекстах.

#### *Воздушный шлюз - airlock*

Ограниченное пространство с двумя или несколькими дверями, между двумя или несколькими помещениями, например, разных классов чистоты, служащее для контроля потока воздуха между этими помещениями, когда в них необходимо войти. Воздушные шлюзы предназначены и используются для перемещения как людей, так и товаров.

#### *Уполномоченное лицо - authorised person (GMP PIC)*

Лицо, признанное уполномоченным органом, как имеющее основную научную подготовку и техническую квалификацию, а также опыт.

Примечание: в руководстве по GMP ЕС используется эквивалентный термин «**qualified person**» (см. статьи 21-23 Директивы 75/319/ЕЕС).

#### *Серия - batch (or lot)*

Определенное количество исходного сырья, упаковочных материалов или

продукции, подвергаемое обработке в одном или в ряде последовательных технологических процессов таким образом, что можно рассчитывать на их однородность.

Примечание: Для завершения определенных этапов производства может быть необходимо разделить серии на определенное количество подсерий, которые позже объединяются для получения окончательной однородной серии.

В Директиве 75/318/ЕЕС приведено следующее определение касательно контроля готовой продукции: «При контроле готовой продукции считается, что к серии готового лекарственного средства относятся все единицы данной лекарственной формы, которые произведены из одного исходного количества вещества и прошли одну и ту же серию производственных операций или операцию по стерилизации, или при непрерывном производственном процессе все единицы, произведенные в данный период времени».

#### *Номер серии - batch number (or lot number)*

Характерная комбинация цифр и/или букв, которая специфически идентифицирует серию.

#### *Биореактор - bioreactor*

Закрытая система, такая как ферментер, в которую вводятся биологические агенты наряду с другим сырьем таким образом, что приводит к их размножению или к продуцированию ими других веществ путем взаимодействия с другим сырьем. Биореакторы обычно снабжены регулирующими и контролирующими приборами, а также приспособлениями для присоединения, добавления и удаления сырья.

#### *Биологические агенты - biological agents*

Микроорганизмы, включая микроорганизмы, полученные методами генной инженерии, клеточные культуры и эндопаразиты как патогенные, так и непатогенные.

#### *Нерасфасованная продукция - bulk product*

Любая продукция, прошедшая все стадии технологического процесса за исключением окончательной упаковки.

#### *Калибровка - calibration*

Ряд операций, проводимых при определенных условиях, посредством которых устанавливают соотношение между показаниями прибора или системы измерения или значениями, полученными при физическом измерении, и соответствующими известными величинами эталонов.

### *Банк клеток - cell bank*

Система банка клеток (cell bank system): система банка клеток - это система, посредством которой производятся последовательные серии продукции с использованием клеточных культур, происходящих из одного и того же главного банка клеток характеризуется идентичностью (*клеточной линии*) и полным отсутствием контаминации. Для приготовления рабочего банка клеток используется некоторое число контейнеров из главного банка клеток. Система банка клеток валидируется на количество пассажей или число удвоений популяции сверх достигаемого (*количества пассажей*) во время обычного производства.

Главный банк клеток (master cell bank): культура [полностью охарактеризованная] клеток, распределенная в контейнеры за одну операцию, обрабатываемая вместе таким образом, чтобы обеспечить единообразие, и сохраняемая таким способом, чтобы обеспечить стабильность. Обычно главный банк клеток хранится при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  или ниже.

Рабочий банк клеток (working cell bank): культура клеток, происходящих из главного банка клеток, которая предназначена для подготовки клеточных культур, используемых в производстве. Обычно рабочий банк клеток хранится при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  или ниже.

### *Клеточная культура - cell culture*

Клетки, изолированные от многоклеточных организмов и растущие *in vitro*.

### *Чистая зона - clean area*

Зона, в которой контролируется окружающая среда на контаминацию частицами и микроорганизмами, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы уменьшить проникновение, образование и сохранение контаминантов внутри зоны.

Примечание: Различные классы контроля окружающей среды установлены в дополнительном руководстве по производству стерильных лекарственных средств.

### *Чистая/изолированная зона - clean/contained area*

Зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что одновременно может быть использована как чистая зона и изолированная зона.

### *Изоляция - containment*

Действия по заключению биологического агента или другой сущности в пределах определенного пространства.

Первичная изоляция (primary containment): Система изоляции, которая предотвращает проникновение биологического объекта в близлежащую рабочую окружающую среду. Это достигается использованием закрытых

контейнеров или боксов для безопасного ведения биологических работ наряду с методиками по безопасному ведению процесса.

Вторичная изоляция - (secondary containment): Система изоляции, которая предотвращает проникновение биологического объекта во внешнюю окружающую среду или в другие рабочие зоны. Это достигается использованием комнат, специально оборудованных средствами обработки воздуха, наличием воздушных шлюзов и/или стерилизаторов для передачи материалов наружу наряду с методиками по безопасному ведению процесса. Во многих случаях это может увеличивать эффективность первичной изоляции.

#### *Изолированная зона - contained area*

Зона, построенная и эксплуатируемая таким образом (и оборудованная соответствующими системами обработки и фильтрации воздуха), чтобы предотвратить контаминацию внешней окружающей среды биологическими агентами изнутри зоны.

#### *Контролируемая зона - controlled area*

Зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что выполняются некоторые опыты по контролю внесения возможной контаминации (может использоваться система подачи воздуха приблизительно соответствующая классу D) и последствий случайного выпуска живых организмов. Уровень осуществляемого контроля должен зависеть от природы используемого в процессе организма. Как минимум, зона должна эксплуатироваться при отрицательном давлении по отношению к близлежащей внешней окружающей среде и позволять эффективно устранять малые количества находящихся в воздухе контаминантов.

#### *Перекрестная контаминация - cross contamination*

Загрязнение сырья или продукции другим сырьем или продукцией.

#### *Растительное сырье (растительное лекарство) - crude plant (vegetable drug)*

Свежие или высушенные лекарственные растения или их части.

#### *Криогенный сосуд - cryogenic vessel*

Емкость, предназначенная для хранения сжиженных газов при крайне низкой температуре.

#### *Баллон - cylinder*

Емкость, предназначенная для хранения газа при высоком давлении.

#### *Экзотический организм - exotic organism*

Биологический агент в том случае, если вызываемое им заболевание не существует в данной стране или географической зоне, либо это заболева-

ние является объектом профилактических мер или программы ликвидации, осуществляемых в данной стране или географической зоне.

*Готовый продукт - finished product*

Лекарственное средство, которое прошло все стадии производства, включая укладку в окончательную упаковку.

*Лекарственное средство из растительного сырья - herbal medicinal product*

Лекарственное средство, содержащее в качестве активных ингредиентов исключительно вещества растительного происхождения и/или препараты, приготовленные из растений.

*Инфицированный - infected*

Зараженный посторонними биологическими агентами и следовательно способный к распространению инфекции.

*Контроль в процессе производства (производственный контроль) - in-process control*

Проверки, осуществляемые во время производства с целью контроля и, при необходимости, регулирования для обеспечения соответствия продукции спецификациям. Контроль окружающей среды и оборудования может также рассматриваться как часть контроля в процессе производства.

*Промежуточная продукция - intermediate product*

Частично обработанное сырье, которое должно пройти последующие стадии производственного процесса прежде, чем оно станет нерасфасованной продукцией.

*Сжижаемые газы - liquifiable gases*

Те, которые при обычной температуре и давлении наполнения остаются в баллоне в виде жидкости.

*Трубопровод - manifold*

Оборудование или аппаратура, предназначенные для одновременного наполнения одной или нескольких емкостей для газа от одного источника.

*Производство - manufacture*

Все операции по закупке сырья и продукции, изготовлению, контролю качества, выдаче разрешения на реализацию, хранению, распространению лекарственных средств и по относящемуся к ним контролю.

*Производитель - manufacturer*

Владелец лицензии на производство в соответствии со статьей 16 Директивы 75/319/ЕЕС.

### *Лекарственное растение - medicinal plant*

Целое растение или его часть, используемые в медицинских целях.

### *Лекарственное средство - medicinal product*

Любое вещество или комбинация веществ, предназначенные для лечения или профилактики заболевания у людей или животных.

Любое вещество или комбинация веществ, которые могут быть назначены людям или животным для установления медицинского диагноза или для восстановления, коррективки или изменения физиологических функций у человека или животных, также рассматриваются как лекарственное средство.

### *Упаковка - packaging*

Все операции, включая наполнение и маркировку, которым подвергают нерасфасованную продукцию, чтобы она стала готовой продукцией.

Примечание: Стерильное наполнение, как правило, не следует рассматривать как часть процесса упаковки, поскольку первичные упаковки наполняются нерасфасованной продукцией, но окончательно не упаковываются.

### *Упаковочный материал - packaging material*

Любой материал, используемый при упаковке лекарственного средства, исключая любую внешнюю упаковку для транспортирования или отгрузки. Упаковочные материалы относятся к первичным или вторичным соответственно тому, предназначены ли они для непосредственного контакта с препаратом или нет.

### *Методики - procedures*

Описания проводимых операций, предпринимаемых мер предосторожности и осуществляемых мероприятий, прямо или косвенно относящихся к производству лекарственного средства.

### *Технологический процесс - production*

Все операции, связанные с изготовлением лекарственного средства, начинающиеся с получения сырья, затем обработки и упаковки, завершающиеся получением готовой продукции.

### *Квалификация - qualification*

Действия, удостоверяющие, что какое-либо оборудование работает правильно и действительно ведет к ожидаемым результатам. Термин валидация иногда включает в себя понятие квалификации.

### *Карантин - quarantine*

Статус исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, не-

расфасованной или готовой продукции, изолированной физически или другими эффективными способами, пока ожидается решение о их реализации или отказе.

### *Радиофармацевтический препарат- radiopharmaceutical*

«Радиофармацевтический препарат» должен означать любое готовое для применения лекарственное средство, содержащее один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов), которые включены в медицинских целях (Директива 89/343/ЕЕС, расширяющая рамки Директив 65/65/ЕЕС и 75/319/ЕЕС и устанавливающая дополнительные положения в отношении радиофармацевтических препаратов).

### *Баланс - reconciliation*

Сравнение между количеством продукции или сырья и материалов, произведенных или использованных теоретически и фактически, обязательно принимая во внимание обычное отклонение.

### *Регенерация (восстановление) - recovery*

Введение всех или части предыдущих серий требуемого качества в другую серию на определенной стадии производства.

### *Переработка - reprocessing*

Переделка всей или части серии продукции неприемлемого качества на определенной стадии технологического процесса так, чтобы ее качество могло быть сделано приемлемым посредством одной или нескольких дополнительных операций.

### *Возврат - return*

Отправка назад производителю или дистрибьютору лекарственного средства, у которого может иметься или не иметься дефект качества.

### *Посевная культура - seed lot*

Система посевной культуры (seed lot system): система посевной культуры - это система, в соответствии с которой последовательные серии продукции производятся из одной и той же главной посевной культуры при данном количестве пассажей. Для обычного производства рабочая посевная культура готовится из главной посевной культуры. Готовая продукция, полученная из рабочей посевной культуры, не должна подвергаться большему количеству пассажей из главной посевной культуры, чем вакцина, прошедшая клиническое изучение для того, чтобы быть удовлетворительной в отношении безопасности и эффективности. Происхождение и количество пассажей главной посевной культуры и рабочей посевной культуры протоколируются.

Главная посевная культура (master seed lot): культура микроорганизмов,

распределенная из одного объема посевной культуры в емкости за одну операцию таким образом, чтобы обеспечить единообразие, предотвратить контаминацию и гарантировать стабильность. Главная посевная культура в жидком виде обычно хранится при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  или ниже. Лиофилизированная главная посевная культура хранится при той температуре, которая обеспечивает стабильность.

Рабочая посевная культура (working seed lot): культура микроорганизмов, происходящая из главной посевной культуры и предназначенная для использования в производстве. Рабочая посевная культура распределяется в емкости и хранится как описано выше для главных посевных культур.

#### *Исходное сырье - starting material*

Любое вещество, используемое при изготовлении лекарственного средства, за исключением упаковочных материалов.

#### *Система - system*

Применяется в смысле регулируемой модели взаимосвязанных действий и технических средств, объединенных для создания организованного целого.

#### *Валидация - validation*

Действия, доказывающие в соответствии с принципами надлежащей производственной практики, что какая-либо методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам (см. также «квалификация»).



# **Текущая надлежащая практика производства готовых фармацевтических препаратов Администрации по пищевым и лекарственным продуктам США**

Кодекс федеральных правил  
Титул 21, том 4, части 200 - 299  
Пересмотрено 1 апреля 1997 года

Ссылка: 21CFR211

## **ТИТУЛ 21 - ПИЩЕВЫЕ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРОДУКТЫ\***

**ГЛАВА 1 - АДМИНИСТРАЦИЯ ПО ПИЩЕВЫМ И ЛЕКАРСТВЕН-  
НЫМ ПРОДУКТАМ, ДЕПАРТАМЕНТ\*\* ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СО-  
ЦИАЛЬНЫХ СЛУЖБ**

**ЧАСТЬ 211 - ТЕКУЩАЯ НАДЛЕЖАЩАЯ ПРАКТИКА ПРОИЗВОД-  
СТВА ГОТОВЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ**

Подразделы

Раздел А - Общие положения

- 211.1 Область применения
- 211.3 Определения

Раздел Б - Организация и персонал

- 211.22 Обязанности отдела контроля качества
- 211.25 Квалификация персонала
- 211.28 Обязанности персонала
- 211.34 Консультанты

---

*\* В редактировании перевода текста принимали участие Л.К. Граковская и С.В. Шилова.*

*\*\* Министерство.*

## Раздел В - Здания и рабочие помещения

- 211.42 Особенности проекта и конструкции
- 211.44 Освещение
- 211.46 Вентиляция, фильтрация, нагрев и охлаждение воздуха
- 211.48 Система водоснабжения
- 211.50 Сточные воды и отходы
- 211.52 Умывальные и туалетные
- 211.56 Санитария
- 211.58 Содержание и обслуживание

## Раздел Г - Оборудование

- 211.63 Конструкция, размеры и размещение оборудования
- 211.65 Конструкция оборудования
- 211.67 Очистка и эксплуатация оборудования
- 211.68 Автоматическое, механическое и электронное оборудование
- 211.72 Фильтры

## Раздел Д - Контроль компонентов, упаковочных материалов и укупорочных средств для лекарственных продуктов

- 211.80 Общие требования
- 211.82 Приемка и хранение непроверенных компонентов, упаковочных материалов и укупорочных средств
- 211.84 Проверка и приемка или браковка компонентов, упаковочных материалов и укупорочных средств
- 211.86 Использование разрешенных компонентов, упаковочных материалов и укупорочных средств
- 211.87 Переконтроль компонентов, упаковочных материалов и укупорочных средств
- 211.89 Забракованные компоненты, упаковочные материалы и укупорочные средства
- 211.94 Упаковочные материалы и укупорочные средства для лекарственных продуктов

## Раздел Е - Контроль за производством и технологическим процессом

- 211.100 Письменные инструкции; отклонения
- 211.101 Загрузка компонентов
- 211.103 Расчет выхода продукта
- 211.105 Маркировка оборудования

- 211.110 Взятие пробы и анализ полупродуктов и готовой продукции
- 211.111 Ограничения по времени в процессе производства
- 211.113 Предупреждение микробной контаминации
- 211.115 Переработка

#### Раздел Ж - Контроль за упаковкой и маркировкой

- 211.122 Проверка материалов и критерии пригодности
- 211.125 Выдача маркировочных материалов
- 211.130 Операции по упаковке и маркировке
- 211.132 Требования к защитной упаковке (контроль первого вскрытия) безрецептурных лекарственных продуктов
- 211.134 Проверка готовых лекарственных продуктов
- 211.137 Срок годности

#### Раздел З - Хранение и отгрузка

- 211.142 Порядок складского хранения
- 211.150 Порядок отгрузки

#### Раздел И - Лабораторный контроль

- 211.160 Общие требования
- 211.165 Испытание и разрешение на отгрузку
- 211.166 Испытание на стабильность
- 211.167 Особые требования к испытаниям
- 211.170 Архивные образцы
- 211.173 Лабораторные животные
- 211.176 Пенициллиновая контаминация

#### Раздел К - Регистрация и отчетность

- 211.180 Общие требования
- 211.182 Журнал учета очистки и эксплуатации оборудования
- 211.184 Журнал учета компонентов, упаковочных материалов, укупорочных средств и этикеток
- 211.186 Регламент производства
- 211.188 Протоколы [маршрутные карты]серий
- 211.192 Проверка протоколов [маршрутных карт] серий†
- 211.194 Лабораторная документация
- 211.196 Документация об отгрузке
- 211.198 Регистрация жалоб

Раздел Л - Возвращенные и утилизированные  
лекарственные продукты

211.294 Возвращенные лекарственные продукты

211.208 Утилизация лекарственных продуктов

ОСНОВАНИЯ: Подразделы 201, 501, 502, 505, 506, 507, 512, 701, 704 Федерального закона о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах (Титул 21 Свода законов США, Подразделы 321, 351, 352, 355, 356, 357, 3606, 371, 374).

ИСТОЧНИК: Титул 43 Федеральных правил, Подраздел 45077, от 29 сентября 1978 года, если не указано иначе.

## Раздел А - Общие положения

### Подраздел 211.1. Область применения

(а) Эта Часть содержит правила, которые являются минимально необходимой текущей надлежащей практикой производства лекарственных продуктов для потребления людьми или животными.

(б) Правила текущей надлежащей практики производства в отношении лекарственных продуктов, которые содержатся в настоящей главе, и в отношении медицинских биологических препаратов, которые содержатся в Частях с 600 по 680 настоящей главы, следует рассматривать как дополнение, а не замену, правил этой части, за исключением тех случаев, где правила явно указывают иначе. В тех случаях, когда соответствие правилам, приведенным как в этой, так и в прочих частях настоящей главы, а также в частях с 600 по 680 настоящей главы, не представляется возможным, правила этой Части заменяются конкретно применимыми к производству данного препарата правилами.

(в) В ожидании решения по предложенному исключению, опубликованному в «Федеральном реестре» от 29 сентября 1978 года, требования этой части не будут являться обязательными в отношении продуктов, продаваемых без рецептов, если продукты и все их ингредиенты продаются и употребляются как пищевые добавки, и эти продукты, согласно своему предназначению, могут подпадать под юридическое определение лекарственных продуктов. Соответственно, правила, входящие в часть 110 настоящей главы, и, где это имеет отношение, в часть 113 и 129 настоящей главы, будут до дальнейшего уведомления применяться до тех пор, пока не будет установлено, следует ли эти продаваемые без рецептов лекарственные продукты, являющиеся также пищевыми продуктами, производить, обрабатывать, упаковывать и хранить в соответствии с текущей надлежащей практикой производства.

### Подраздел 211.3. Определения

Определения, содержащиеся в Части 210.3 настоящей главы, также относятся к данной Части.

## Раздел Б - Организация и персонал

### Подраздел 211.22. Обязанности отдела контроля качества

(а) Должен существовать отдел контроля качества, несущий ответственность и уполномоченный одобрять или отвергать все компоненты, упаковочные материалы и укупорочные средства, полупродукты, материалы для маркировки и готовые продукты, а также осуществлять про-

верку производственной документации на предмет отсутствия в них ошибок, или, при нахождении ошибок, на предмет их полного расследования. Отдел контроля качества несет ответственность за проверку и приемку, или отбраковку, лекарственных продуктов, изготовленных, обработанных, упакованных или хранившихся другой компанией по контракту.

(б) Отдел контроля качества должен располагать достаточными возможностями для проведения лабораторного контроля с целью проверки и приема (или отбраковки) компонентов, упаковочных материалов и укупорочных средств, полупродуктов и готовых продуктов.

(в) Отдел контроля качества несет ответственность за утверждение инструкций и требований, касающихся подлинности, количественного содержания, качества и чистоты лекарственных продуктов.

(г) Обязанности отдела контроля качества и инструкции, относящиеся к его работе, должны быть изложены в письменном виде; эти письменные инструкции должны соблюдаться.

#### Подраздел 211.25. Квалификация персонала

(а) Каждое лицо, участвующее в производстве, обработке, упаковке и хранении лекарственных продуктов, должно иметь образование, подготовку или опыт, или любую их комбинацию, позволяющие этому лицу выполнять закрепленные за ним функции. Обучение должно касаться выполняемых данным лицом конкретных функций и соответствовать текущей надлежащей практике производства (включая требования текущей надлежащей практики производства, изложенные в настоящей главе, и письменные инструкции, предусмотренные этими требованиями) в том, что относится к функциям персонала. Обучение текущей надлежащей практике производства должно проводиться квалифицированным персоналом и с достаточной частотой, чтобы обеспечить информированность персонала относительно требований текущей надлежащей практики производства, имеющих к нему отношение.

(б) Каждое лицо, несущее ответственность за руководство производством, обработкой, упаковкой и хранением лекарственных продуктов, должно иметь образование, обучение или опыт, или любую их комбинацию, для того, чтобы выполнять предписанные ему функции в целях обеспечения безопасности, подлинности, количественного содержания, качества и чистоты лекарственного продукта, которые устанавливаются для данного лекарственного продукта.

(в) Необходимо иметь достаточное количество квалифицированного персонала для осуществления процесса производства, обработки, упаковки и хранения каждого лекарственного продукта, а также для руководства этими процессами.

## Подраздел 211.28. Обязанности персонала

(а) Персонал, занятый в производстве, обработке, упаковке или хранении лекарственных продуктов, должен носить чистую одежду, соответствующую исполняемым обязанностям. Защитную одежду, как-то головные уборы, маски и перчатки, следует носить по мере необходимости для защиты лекарственных продуктов от загрязнения.

(б) Персонал должен соблюдать правила санитарии и личной гигиены.

(в) Только персонал, уполномоченный на то руководителями, имеет право входить в помещения, обозначенные как помещения ограниченного доступа.

(г) Любое лицо, у которого когда-либо будет обнаружено (либо в результате медицинского осмотра, либо в результате наблюдения руководства) любое заболевание или открытые участки повреждения кожи, которые могут отрицательно повлиять на безопасность или качество лекарственных продуктов, должно быть отстранено от непосредственного контакта с компонентами, упаковочными материалами и укупорочными средствами, полупродуктами и готовыми продуктами, до тех пор, пока состояние здоровья данного лица не улучшится, или пока компетентный персонал не установит, что его состояние не влияет на безопасность или качество лекарственных продуктов.

Весь персонал должен быть проинструктирован о необходимости информировать руководителей о любых нарушениях здоровья, которые могут отрицательно повлиять на лекарственные продукты.

## Подраздел 211.34. Консультанты

Консультанты, дающие рекомендации относительно производства, обработки, упаковки или хранения лекарственных продуктов, должны иметь образование, подготовку или опыт, или любые их комбинации, позволяющие давать советы по предмету, по которому они были наняты. Должны производиться записи, включающие имя, адрес и квалификацию всех консультантов, а также тип предоставляемых ими услуг.

## **Раздел В - Здания и рабочие помещения**

### Подраздел 211.42. Особенности проекта и конструкции

(а) Любое здание или здания, которые используются при производстве, обработке, упаковке или хранении лекарственных продуктов должны быть соответствующего размера, конструкции и местонахождения для облегчения очистки, ремонта и надлежащей эксплуатации.

(б) Любое такое здание должно иметь достаточную площадь для

надлежащего размещения оборудования и материалов с целью предотвращения перепутывания между разными компонентами, упаковочно-укупорочными и маркировочными материалами, полупродуктами или лекарственными продуктами, а также во избежание загрязнения. Движение компонентов, упаковочно-укупорочных и маркировочных материалов, полупродуктов и лекарственных продуктов внутри здания должно быть организовано таким образом, чтобы предотвратить загрязнение.

(в) Операции должны проводиться в пределах специально отведенных участков достаточной площади. Отдельные или специально отведенные участки, или прочие подобные системы контроля требуются для предотвращения контаминации или перепутывания в ходе выполнения следующих процедур:

(1) Приемка, идентификация, хранение и изъятие из употребления компонентов, упаковочных материалов, укупорочных средств и этикеток, ожидающих испытания или проверки отделом контроля качества перед их использованием в производстве или упаковке.

(2) Содержание отбракованных компонентов, упаковочно-укупорочных материалов и этикеток, находящихся в процессе ожидания решения по распоряжению ими.

(3) Хранение допущенных к производству компонентов, упаковочно-укупорочных материалов и этикеток.

(4) Хранение полупродуктов.

(5) Операции по производству и обработке.

(6) Операции по упаковке и маркировке.

(7) Хранение лекарственных продуктов в карантине перед их выпуском.

(8) Хранение лекарственных продуктов после их выпуска.

(9) Контрольные операции и лабораторные испытания.

(10) Асептическая обработка, которая при необходимости включает:

(i) Полы, стены и потолки с гладкими, твердыми поверхностями, легкими в чистке;

(ii) Контроль температуры и влажности;

(iii) Вентиляционную систему, подающую воздух через высокоэффективные фильтры для очистки от механических загрязнений под положительным давлением, независимо от того, является ли поток воздуха ламинарным или неламинарным;

(iv) Систему мониторинга состояния среды;

(v) Систему очистки и дезинфекции помещений и оборудования, обеспечивающую асептические условия.

(vi) Систему ухода за любым оборудованием, контролирующим асептические условия.

(в) Операции, связанные с производством, обработкой и упаковкой пенициллина должны производиться в помещениях, отдельных от



тех, что используются для других лекарственных продуктов медицинского назначения.

[Титул 43 Федеральных правил, Подраздел 45077 от 29 сентября 1978 года в соответствии с поправкой в Титуле 60 Федеральных правил, Подраздел 4091 от 20 января 1995 года]

#### Подраздел 211.44. Освещение.

Все помещения должны быть обеспечены достаточным освещением.

#### Подраздел 211.46. Вентиляция, фильтрация, нагрев и охлаждение воздуха.

(а) Должна обеспечиваться необходимая вентиляция.

(б) Должно быть в наличии оборудование, адекватно регистрирующее давление воздуха, присутствие микроорганизмов и пыли, влажность и температуру, если это диктуется требованиями производства, обработки, упаковки или хранения лекарственных продуктов.

(в) Для снабжения воздухом производственных помещений должны использоваться, там, где это необходимо, системы фильтрации воздуха, включая фильтры предварительной и тонкой очистки воздуха. При рециркуляции воздуха в производственных помещениях следует принимать меры по борьбе с пылью, возникающей в процессе производства. В тех помещениях, где в процессе производства происходит загрязнение воздуха, для контроля контаминации должны быть использованы адекватные вытяжные или иные системы, препятствующие контаминации.

(г) Системы снабжения воздухом помещений для производства, обработки и упаковки пенициллина должны быть полностью отделены от воздушных систем для производства других лекарственных продуктов медицинского назначения.

#### Подраздел 211.48. Система водоснабжения

(а) Питьевая вода должна поставляться под непрерывным положительным давлением водопроводной системы, в которой отсутствуют дефекты, способные внести загрязнение в какой-либо лекарственный продукт. Питьевая вода должна соответствовать стандартам, предписанным в Основных правилах по питьевой воде Агентства по охране окружающей среды и содержащимся в титуле 40 Федеральных правил, часть 141. Вода, не соответствующая этим стандартам, не должна попадать в систему питьевой воды.

(б) Стоки должны быть адекватного размера и, там, где они пря-

мо включены в канализационную сеть, должны включать воздушный карман или иное механическое приспособление, предотвращающее обратный поток жидкости.

[Титул 43 Федеральных правил, Подраздел 45077, от 29 сентября 1978 года с поправками Титула 48 Федеральных правил, Подраздел 11426, от 18 марта 1983 года.]

#### Подраздел 211.50. Сточные воды и отходы

Сточные воды, мусор и прочие отходы, находящиеся в здании или непосредственно на территории предприятия, следует устранять безопасным методом, с соблюдением правил санитарии.

#### Подраздел 211.52. Умывальные и туалеты

Должно быть предоставлено адекватное оборудование для умывания, включая горячую и холодную воду, мыло или иное моющее средство, воздушные сушилки и полотенца одноразового пользования и чистые туалеты, легко доступные из рабочих помещений.

#### Подраздел 211.56. Санитария

(а) Любое здание, используемое для производства, обработки, упаковки или хранения лекарственных продуктов, должно поддерживаться в чистом санитарном состоянии. Любое такое здание должно быть защищено от грызунов, птиц, насекомых и прочих паразитов (за исключением лабораторных животных). Мусор и органические отбросы следует хранить и удалять своевременно и с соблюдением правил санитарии.

(б) Должны существовать письменные инструкции, устанавливающие обязанности по обеспечению санитарии и дающие достаточно подробное описание графика проведения уборки, методов, оборудования и материалов, используемых при уборке зданий и помещений. Эти письменные инструкции должны неукоснительно выполняться.

(в) Должны существовать письменные инструкции по использованию подходящих средств против грызунов, насекомых, грибов и плесени, средств для окуливания, для уборки и дезинфекции. Эти письменные инструкции должны быть разработаны таким образом, чтобы предотвратить загрязнение оборудования, компонентов, упаковочных материалов, укупорочных средств, этикеток или лекарственных продуктов. Эти инструкции должны неукоснительно выполняться. Средства против грызунов, насекомых, грибов и плесени можно использовать только в том случае, если они зарегистрированы и используются согласно Федераль-

ному закону о средствах против насекомых, грибков, плесени и грызунов (Титул 7 Свода законов США, Подраздел 135).

(г) Санитарные инструкции должны распространяться на работу, выполняемую по контракту или силами временных рабочих, также как и на работу, выполняемую постоянными рабочими во время обычных операций.

#### Подраздел 211.58. Содержание помещений

Любое здание, используемое при производстве, обработке, упаковке или хранении лекарственных продуктов, должно содержаться в хорошем, отремонтированном состоянии.

### Подраздел Г - Оборудование

#### Подраздел 211.63. Конструкция, размеры и размещение оборудования

Оборудование, используемое для производства, обработки, упаковки или хранения лекарственных продуктов, должно быть соответствующей конструкции, достаточного размера и расположено таким образом, чтобы способствовать операциям по его предназначенному применению, очистке и ремонту.

#### Подраздел 211.65. Конструкция оборудования

(а) Оборудование должно быть сконструировано таким образом, чтобы поверхности, находящиеся в контакт с компонентами, полупродуктами и лекарственными продуктами, не были реактивными, аддитивными или поглощающими настолько, чтобы повлиять на безопасность, подлинность, количественное содержание, качество или чистоту лекарственного продукта сверх официальных или иных установленных требований.

(б) Любые вещества, необходимые для работы оборудования, как то смазочные или охлаждающие материалы, не должны входить в контакт с компонентами, упаковочно-упупорочными материалами, полупродуктами, этикетками или лекарственными продуктами, тем самым изменяя безопасность, подлинность, количественное содержание, качество или чистоту лекарственного продукта сверх официальных или иных установленных требований.

#### Подраздел 211.67. Очистка и уход за оборудованием

(а) Оборудование и инструменты следует чистить, ремонтировать и

стерилизовать с надлежащей периодичностью для предотвращения сбоев или загрязнения, которые могут повлиять на безопасность, подлинность, количественное содержание, качество или чистоту лекарственного продукта сверх официальных или иных установленных требований.

(б) Необходимо утвердить и соблюдать письменные инструкции по очистке и ремонту оборудования, включая инструменты, используемые в производстве, обработке, упаковке или хранении лекарственных продуктов. Эти инструкции должны включать, но необязательно ограничиваться, следующим:

(1) Распределение обязанностей по очистке и ремонту оборудования.

(2) График очистки и ремонта, включая, в случаях необходимости, стерилизации.

(3) Достаточно подробные описания методов, оборудования и материалов, используемых при операциях очистки и ремонта, а также методов разборки и сборки оборудования, по мере надобности, для обеспечения правильности очистки и ремонта.

(4) Удаление или уничтожение маркировки предшествующей серии.

(5) Защита чистого оборудования от загрязнения до использования.

(б) Проверка оборудования на чистоту непосредственно перед использованием.

(в) Следует вести записи о ремонте, очистке, стерилизации и проверке согласно указаниям в Подразделах 211.180 и 211.182.

Подраздел 211.68. Автоматическое, механическое и электронное оборудование.

(а) Автоматическое, механическое или электронное оборудование или другие типы оборудования, включая компьютеры или связанные с ними системы, которые удовлетворительно выполняют необходимую функцию, могут быть использованы при производстве, обработке, упаковке и хранении лекарственных продуктов. При использовании такого оборудования его следует регулярно калибровать, инспектировать или проверять согласно письменной программе, призванной обеспечить надлежащие эксплуатационные качества. Следует вести записи калибровок и инспекций.

(б) Должен быть установлен соответствующий контроль над компьютерными и связанными системами с тем, чтобы изменение регламента производства и другой документации могло производиться только уполномоченным персоналом. Следует проверять точность прописи, и прочих данных, которые вводятся или выводятся из компьютерных или связанных систем. Степень и частота проверок входных и выходных данных должна быть обусловлена сложностью и надежностью компьютерной или связанной системы. Следует сохранять резервную запись данных, вводи-

мых в компьютер или в связанную систему, за исключением тех случаев, когда определенные данные, например вычисления, производимые в связи с лабораторным анализом, упразднены с помощью компьютеризации или другого автоматизированного процесса. В этих случаях должна быть сохранена запись программы вместе с соответствующими проверочными данными. Должны сохраняться распечатки или альтернативные системы, как то дубликаты, магнитные ленты или микропленка, предназначенные обеспечить точность и полноту резервных данных и их сохранность от изменений, случайного стирания или утраты.

[Титул 43 Федеральных правил, Подраздел 45077, от 29 сентября 1978 года с поправками в Титуле 60 Федеральных правил, Подраздел 4091, от 20 января 1995 года]

#### Подраздел 211.72. Фильтры

Фильтры для жидкостей, используемые в производстве, обработке или упаковке лекарственных продуктов, предназначенных для инъекций, не должны загрязнять эти лекарственные продукты волокнами. Выделяющие волокна фильтры не должны использоваться при производстве, обработке или упаковке инъекционных лекарственных продуктов, кроме тех случаев, когда изготовление этих лекарственных продуктов без использования таких фильтров невозможно. Если использование выделяющего волокна фильтра необходимо, после него требуется использовать добавочный, не выделяющий волокна фильтр, с порами размером в 0,22 микрона (0,45 микрона, если это требуется производственными условиями), чтобы уменьшить содержание частиц в инъекционном лекарственном продукте. Использование асбестосодержащего фильтра с последующим использованием фильтра, не выделяющего волокна, или без него, допускается только после представления в соответствующее бюро Администрации по пищевым и лекарственным продуктам, доказательства того, что использование не выделяющего волокна фильтра непременно или с высокой степенью вероятности подвергнет риску безопасность или эффективность инъекционного лекарственного продукта.

### **Раздел Д - Контроль за компонентами и упаковочно-упорочными материалами**

#### Подраздел 211.80. Общие требования

(а) Должны существовать письменные инструкции, достаточно подробно описывающие приемку, маркировку, хранение, обращение, отбор проб, проверку и одобрение или отбраковку компонентов и упаковочно-

укупорочных материалов для лекарственных продуктов. Эти инструкции должны выполняться.

(б) Хранение и обращение с компонентами, упаковочно-укупорочными материалами для лекарственных продуктов должны всегда производиться таким образом, чтобы предотвратить их загрязнение.

(в) Мешки или коробки, содержащие компоненты и упаковочно-укупорочные материалы, не должны храниться на полу и должны быть расставлены с соответствующими интервалами, допускающими очистку и осмотр.

(г) Каждая упаковка или группа упаковок компонентов или упаковочно-укупорочных материалов должна быть маркирована опознавательным кодом для каждой партии в каждой поставке. Этот код следует использовать при регистрации распоряжений относительно каждой партии. Каждая партия должна быть соответствующим образом маркирована согласно ее статусу (т.е. в карантине, одобрена или забракована).

#### Подраздел 211.82. Приемка и хранение непроверенных компонентов и упаковочно-укупорочных материалов

(а) Каждая упаковка или группа упаковок компонентов или упаковочных материалов и укупорочных средств по получении и до приемки должна быть осмотрена на предмет наличия соответствующей маркировки относительно содержимого, повреждений упаковки и печатей и загрязнения.

(б) Компоненты и упаковочно-укупорочные материалы должны находиться в карантине, пока они не пройдут соответствующую проверку, и не будут разрешены к использованию. Хранение в карантинном помещении должно производиться в соответствии с требованиями Подраздела 211.80.

#### Подраздел 211.84. Проверка и приемка, или отбраковка компонентов, упаковочных материалов и укупорочных средств

(а) Ни одна партия компонентов, упаковочно-укупорочных материалов для лекарственных продуктов не должна быть допущена к использованию, пока из партии не взята, испытана или осмотрена проба, и пока партия не разрешена к использованию отделом контроля качества.

(б) Должны быть собраны репрезентативные пробы каждой поставки каждой партии для испытания или осмотра. Число упаковок, из которых следует брать пробы, и объем пробы материала из каждой упаковки должны основываться на соответствующих критериях, как-то статистических критериях относительно неоднородности компонентов, доверительных интервалов и желаемой точности, прошлого опыта по качеству

продукции данного поставщика и количеству, необходимому для анализа и резерва, где это требуется Подразделом 211.170.

(в) Пробы следует брать в соответствии со следующими процедурами:

(1) Отобранные упаковки компонентов должны быть при необходимости очищены с помощью соответствующих методов.

(2) Упаковки должны быть распечатаны и после изъятия пробы снова запечатаны таким образом, чтобы предотвратить загрязнение их содержимого и загрязнение других компонентов и упаковочно-укупорочных материалов.

(3) При необходимости следует использовать стерильное оборудование и асептические методы взятия пробы.

(4) В случаях, если необходимо взять пробы сверху, снизу и из середины упаковки, такие части проб не должны смешиваться перед анализом.

(5) Упаковки с пробами должны быть маркированы таким образом, чтобы можно было узнать следующие данные: название материала пробы, номер партии, упаковка, из которой взята проба, дата взятия пробы, и фамилия работника, взявшего пробу.

(6) Упаковки, из которых были взяты пробы, должны быть помечены, чтобы показать, что из них были взяты пробы.

(г) Пробы должны быть осмотрены и испытаны следующим образом:

(1) Должно быть проведено, по крайней мере, одно испытание на подлинность каждого компонента лекарственного продукта. Следует использовать специфические испытания на подлинность, при наличии таковых.

(2) Каждый компонент следует проверять на соответствие всем установленным письменным спецификациям на чистоту, количественное содержание и качество. Вместо проведения таких проверок изготовителем он может принять протокол анализа от поставщика компонента, при условии, что изготовитель сделает, по крайней мере, одно специфическое испытание на подлинность такого компонента, и при условии, что изготовитель удостоверится в надежности анализов поставщика с помощью соответствующей валидации результатов анализов поставщика через соответствующие интервалы времени.

(3) Упаковочно-укупорочные материалы следует проверять на соответствие всем соответствующим письменным инструкциям. Вместо проведения таких проверок изготовителем он может принять сертификат испытания от поставщика, при условии, что изготовитель сделает, по крайней мере, визуальную проверку подлинности этих материалов, и при условии, что изготовитель удостоверится в надежности испытаний поставщика с помощью соответствующей валидации результатов испытаний поставщика через соответствующие интервалы времени.

(4) При необходимости компоненты следует рассматривать под микроскопом.

(5) Каждая партия компонентов или упаковочных материалов и укупорочных средств, подверженная загрязнению, заражению насекомыми или имеющая иные посторонние примеси, должна быть проверена в соответствии с существующими спецификациями в отношении таких типов загрязнения.

(6) Каждая партия компонентов, упаковочных материалов и укупорочных средств, подверженная микробной контаминации, являющейся предосудительной в виду ее [партии] предназначенного использования, должна до ее использования быть подвергнута микробиологическим испытаниям.

в) Каждая партия компонентов или упаковочных материалов и укупорочных средств, соответствующая требованиям по подлинности, чистоте, количественному содержанию, качеству и другим испытаниям, описанным в параграфе (г) этого подраздела, может быть одобрена и разрешена к использованию. Каждая партия такого материала, не соответствующая этим требованиям, должна быть забракована.

#### Подраздел 211.86. Использование одобренных компонентов, упаковочных материалов и укупорочных средств для лекарственных продуктов

Компоненты, упаковочные материалы и укупорочные средства, одобренные к использованию, должны использоваться по принципу ротации таким образом, чтобы самые старые запасы были израсходованы в первую очередь. Отклонение от этого требования позволительно, если это отклонение соответствует ситуации и имеет временный характер.

#### Подраздел 211.87. Перепроверка одобренных компонентов, упаковочных материалов и укупорочных средств для лекарственных продуктов

Компоненты, упаковочные материалы и укупорочные средства следует, по мере надобности, подвергать повторному анализу или проверке по показателям подлинности, чистоты, количественного содержания и качества; они должны быть приняты или забракованы отделом контроля качества в соответствии с Подразделом 211.84, по необходимости, например после долгосрочного хранения или после контакта с воздухом, нагрева или иных условий, способных отрицательно повлиять на компоненты или упаковочные материалы и укупорочные средства.

#### Подраздел 211.89. Забракованные компоненты, упаковочные материалы и укупорочные средства

Забракованные компоненты, упаковочные материалы и укупорочные средства должны быть маркированы и сохраняться с помощью ка-



рантинной системы, организованной таким образом, чтобы предотвратить их использование в операциях по производству или обработке, для которых они непригодны.

#### Подраздел 211.94. Упаковочные материалы и укупорочные средства для лекарственных продуктов

(а) Упаковочные материалы и укупорочные средства не должны быть реактивными, аддитивными или поглощающими настолько, чтобы повлиять на безопасность, подлинность, количественное содержание, качество или чистоту лекарственных продуктов сверх официальных или иных установленных требований.

(б) Упаковочно-укупорочные системы должны обеспечивать при хранении и использовании адекватную защиту от возможного воздействия внешних факторов, способных вызвать порчу или загрязнение лекарственных продуктов.

(в) Упаковочные материалы и укупорочные средства для лекарственных продуктов должны быть чистыми и там, где это требуется характером лекарственного продукта, стерилизованы и обработаны для ликвидации пирогенных свойств, чтобы обеспечить их соответствие назначению.

(г) В отношении упаковочно-укупорочных материалов для лекарственных продуктов стандарты или спецификации, методы испытания и, при необходимости, методы очистки, стерилизации и обработки для ликвидации пирогенных свойств должны быть изложены письменно и выполняться.

### **Раздел Е - Контроль производства и технологических процессов**

#### Подраздел 211.100. Письменные инструкции; отклонения

(а) Должны существовать письменные инструкции по контролю производства и технологических процессов, составленные таким образом, чтобы обеспечить предполагаемые или рекламируемые подлинность, количественное содержание, качество и чистоту лекарственных продуктов. Эти инструкции должны включать все требования, приведенные в этом разделе. Письменные инструкции, в т.ч. любые изменения, должны составляться, рассматриваться и утверждаться соответствующими организационными подразделениями, [после чего] рассматриваться и утверждаться отделом контроля качества.

(б) Письменные инструкции в отношении производства и контроля должны соблюдаться при осуществлении различных функций, связан-

ных с производством и управлением технологическими процессами; необходимо регистрировать выполняемые операции во время их осуществления. Каждое отклонение от письменных инструкций должно быть зарегистрировано и обосновано.

#### Подраздел 211.101. Загрузка компонентов

Письменные инструкции в отношении производства и контроля должны включать следующие указания, составленные таким образом, чтобы обеспечить предполагаемые или рекламируемые подлинность, количественное содержание, качество и чистоту лекарственных продуктов:

(а) Состав серии должен быть рассчитан исходя из намерения обеспечить не менее 100 процентов указанного на этикетке или установленного количества активного ингредиента.

(б) Компоненты для изготовления лекарственных продуктов следует взвешивать, измерять или делить соответствующим образом. Если компонент перемещен из его первоначальной упаковки в другую, то новая упаковка должна быть снабжена этикеткой со следующей информацией:

(1) Название или опознавательный код компонента;

(2) Приемный или контрольный номер;

(3) Вес или измерение в новой упаковке;

(4) Серия, для которой компонент был выдан, включая наименование лекарственного продукта, количественное содержание и номер серии.

(в) Процедуры по взвешиванию, измерению или делению компонентов должны проходить под адекватным надзором. Каждая упаковка с выданным в производство компонентом должна быть осмотрена вторым лицом, чтобы обеспечить нижеследующее:

(1) Компонент был выпущен отделом контроля качества;

(2) Вес или измерение правильно отмечены в протоколах серии;

(3) Упаковки маркированы соответствующим образом;

(г) Каждый компонент должен быть добавлен в серию одним лицом и проверен другим.

#### Подраздел 211.103. Расчет выхода продукта

Реальный выход продукта и процент теоретического выхода должны устанавливаться по завершении каждой соответствующей стадии производства, обработки, упаковки и хранения лекарственного продукта. Эти расчеты должны производиться одним лицом и независимо проверяться другим лицом.

(а) Все емкости для смешивания и хранения, производственные линии и важнейшие единицы оборудования, используемые при производстве серии лекарственного продукта, должны всегда соответственно маркироваться, с указанием их содержимого и, при надобности, стадии обработки серии.

(б) Важнейшие единицы оборудования должны маркироваться с помощью отличительного опознавательного номера или кода, который должен быть отмечен в протоколе серии, чтобы указать конкретное оборудование, использованное при производстве каждой серии лекарственного продукта. В случаях, когда в производстве используется только один экземпляр определенного типа оборудования, вместо отличительного опознавательного номера или кода может быть записано название оборудования.

Подраздел 211.110. Взятие пробы и анализ полупродуктов и лекарственных продуктов

(а) Для обеспечения однородности серии и полноценности лекарственных продуктов следует разработать и соблюдать письменные инструкции, описывающие меры контроля и анализа или проверки, производимые на соответствующих образцах полупродуктов каждой серии. Эти контрольные процедуры должны быть установлены для наблюдения за выпускаемой продукцией и для валидации тех производственных процессов, из-за которых может возникать неоднородность свойств полупродуктов и лекарственных продуктов. Такие контрольные процедуры должны, где уместно, включать нижеследующее, не ограничиваясь этим:

- (1) Неоднородность веса капсул или таблеток.
- (2) Распадаемость.
- (3) Адекватность перемешивания для обеспечения однородности.
- (4) Растворимость (время и скорость растворения).
- (5) Прозрачность, полноту растворения или pH растворов.

(б) Надежные спецификации для производственного контроля по этим характеристикам должны соответствовать окончательным спецификациям лекарственного продукта и должны устанавливаться исходя из предшествующих средних показателей технологических процессов и оценок по разбросу, где это возможно, и, где следует, определяться с помощью соответствующих статистических процедур. Проверка и анализ образцов должны обеспечивать соответствие лекарственного продукта и полупродуктов их спецификациям.

(в) Полупродукты должны по мере надобности проверяться по подлинности, количественному содержанию, качеству и чистоте и прини-

маться или отбраковываться отделом контроля качества во время производственного процесса, например в начале или в конце значительной стадии технологического процесса или после продолжительного хранения.

(г) Отбракованные полупродукты необходимо маркировать и контролировать с помощью карантинной системы, организованной так, чтобы предотвратить использование этих материалов в операциях по производству или обработке, для которых они непригодны.

#### Подраздел 211.111. Ограничения по времени на процесс производства

При надобности следует устанавливать временные ограничения на продолжительность каждой стадии производства для того, чтобы обеспечить качество лекарственного продукта. Отклонения от установленного ограничения на продолжительность производства приемлемы только при условии, что эти отклонения не ставят под сомнение качество лекарственного продукта. Эти отклонения должны быть обоснованы и зарегистрированы.

#### Подраздел 211.113. Предупреждение микробной контаминации

(а) Необходимо разработать и соблюдать соответствующие письменные инструкции, составленные таким образом, чтобы предотвратить попадание нежелательных микроорганизмов в лекарственные продукты, от которых не требуется стерильность.

(б) Необходимо разработать и соблюдать соответствующие письменные инструкции, составленные таким образом, чтобы предотвратить попадание микроорганизмов в лекарственные продукты, считающиеся стерильными. Эти инструкции должны включать валидацию каждого процесса стерилизации.

#### Подраздел 211.115. Переработка

(а) Необходимо разработать и соблюдать соответствующие письменные инструкции, предписывающие систему переработки серий, не соответствующих стандартам или спецификациям, и меры, которые должны быть приняты, чтобы обеспечить соответствие повторно обработанных серий всем установленным стандартам, спецификациям и характеристикам.

(б) Повторная обработка не может происходить без рассмотрения и разрешения отдела контроля качества.

### Подраздел 211.122. Осмотр и критерии пригодности материалов

(а) Должны иметься письменные инструкции, излагающие достаточно подробно порядок получения, идентификации, хранения, отбора проб, осмотра и/или испытания упаковочных и маркировочных материалов; такие инструкции должны соблюдаться. По получению упаковочных и маркировочных материалов и перед их использованием для упаковки и маркировки лекарственного продукта репрезентативная выборка указанных материалов подлежит осмотру и испытанию.

(б) Любые маркировочные и упаковочные материалы, отвечающие соответствующим письменным спецификациям, могут быть разрешены и выпущены для использования. Любые маркировочные и упаковочные материалы, не удовлетворяющие означенным спецификациям, должны быть забракованы с тем, чтобы не допустить их использования в целях, для которых они непригодны.

(в) На каждую полученную партию каждого сорта маркировочных и упаковочных материалов должна вестись ведомость, где регистрируется их получение, осмотр или испытания с указанием, приняты ли указанные материалы или отбракованы.

(г) Этикетки и другие маркировочные материалы, предназначенные для каждого лекарственного продукта, каждой дозировки, лекарственной формы или количественного содержания хранятся по отдельности и соответствующим образом обозначаются. Доступ к месту хранения должен предоставляться только лицам, на то уполномоченным.

(д) Устаревшие и вышедшие из употребления этикетки, маркировочные и упаковочные материалы подлежат уничтожению.

(е) Групповое печатание этикеток\*, предназначенных для разных лекарств или разных доз или количественного содержания одного и того же препарата, запрещается. Исключение составляют случаи, когда этикетки на общем (групповом) листе надлежащим образом отличаются по размеру, форме или цвету.

(ж) При использовании отдельных (нарезанных) этикеток операции упаковки и маркирования должны включать одну из следующих специальных контрольных процедур:

(1) Выделение отдельных линий маркирования и упаковки для каждой дозировки каждого лекарственного продукта.

(2) Использование соответствующего электронного и электромеханического оборудования в целях проведения 100%-ной проверки правиль-

---

\* Печатание этикеток различных типов на общем листе бумаги или иного носителя.

ности процесса маркирования в ходе или после завершения заключительных операций технологического цикла.

(3) Применение визуальной инспекции для проведения 100%-ной проверки правильности процесса маркирования в ходе или после завершения заключительных операций технологического цикла в отношении маркировки, производимой вручную. Подобная проверка должна выполняться одним лицом и проверяться другим лицом.

(3) Печатающие устройства, входящие в состав производственных линий для нанесения печати на отдельные упаковки лекарственных продуктов или их коробки, либо связанные с означенными производственными линиями, подлежат контролю с тем, чтобы гарантировать полное соответствие маркировки описанию в регламенте.

[Титул 43 Федеральных правил, Подраздел 45077, от 29 сентября 1978 года с поправками в Титуле 58 Федеральных правил, Подраздел 41353, от 3 августа 1993 года]

#### Подраздел 211.125. Выдача маркировочных материалов

(а) Маркировочные материалы, выданные для использования в целях маркировки лекарственных продуктов, подлежат строгому контролю.

(б) Маркировочные материалы, выданные для использования в целях маркировки серии, подвергаются тщательному осмотру на соответствие регламенту или протоколу серии.

(в) Для того, чтобы обеспечить количественное соответствие маркировочного материала, выданного, использованного и возвращенного, должны применяться процедуры, в частности, предусматривающие оценку расхождений между объемом готовой серии лекарственного продукта и количеством разрешенного к использованию маркировочного материала в тех случаях, когда такое расхождение превышает заранее установленные узкие пределы, принятые на основании опыта. Подобные расхождения исследуются в соответствии с положениями Подраздела 211.192. Процесс проверки на соответствие в отношении маркировки не применяется к резанным или рулонным этикеткам в случае проведения 100%-ной проверки правильности процесса маркирования в соответствии с Подразделом 211.122 (ж) (2).

(г) Все лишние этикетки, на которых проставлен номер серии или контрольный номер, подлежат уничтожению.

(д) Возвращенный на склад маркировочный материал, содержится и хранится таким образом, чтобы исключить путаницу и обеспечить надлежащую маркировку.

(е) Необходимо выработать и неукоснительно выполнять письмен-

ные инструкции с достаточно подробным описанием методов контроля, применяемых при выдаче к использованию маркировочного материала.

[Титул 43 Федеральных правил, Подраздел 45077, от 29 сентября 1978 года с поправками в Титуле 58 Федеральных правил, Подраздел 41354, от 3 августа 1993 года]

#### Подраздел 211.130. Операции по упаковке и маркировке

Необходимо разработать и неукоснительно соблюдать письменные инструкции, призванные обеспечить применение правильных этикеток, маркировочных и упаковочных материалов для лекарственных продуктов. Означенные процедуры должны включать:

(а) Недопущение путаницы и перекрестного загрязнения препаратов путем физического и пространственного разделения операций с другими лекарственными продуктами.

(б) Идентификация и обращение с упакованными лекарственными продуктами, содержащимися в немаркированном виде в ожидании предстоящих операций маркировки таким образом, чтобы избежать ошибочной маркировки отдельных упаковок, серий или частей серии. Необязательно идентифицировать каждую отдельную упаковку; однако, идентификация должна быть достаточной для установления названия, дозировки, количественного содержания и номера серии или контрольного номера каждой упаковки.

(в) Обозначение лекарственного продукта посредством номера серии или контрольного номера, позволяющего проследить историю производства и контроля серии.

(г) Осмотр упаковочных и маркировочных материалов с тем, чтобы установить их годность и соответствие требованиям до упаковочных операций, а также внесение результатов указанного осмотра в протокол данной серии.

(д) Осмотр помещений и оборудования для выполнения упаковочных и маркировочных операций непосредственно перед их использованием с целью удостовериться в том, что они полностью очищены от лекарственных продуктов предыдущих серий. В ходе осмотра производится также удаление всех упаковочных и маркировочных материалов, непригодных для дальнейших операций. Результаты осмотра заносятся в протокол данной серии.

[Титул 43 Федеральных правил, Подраздел 45077, от 29 сентября 1978 года с поправками в Титуле 58 Федеральных правил, Подраздел 41354, от 3 августа 1993 года]

(а) Общие положения. Согласно Федеральному закону о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах (Акт) Администрация по пищевым и лекарственным продуктам уполномочена устанавливать единые общенациональные требования к защитной упаковке лекарственных продуктов ОТС в целях повышения ее защитных свойств, а также безопасности и эффективности лекарств ОТС. Любой лекарственный продукт ОТС, предназначенный для розничной продажи (за исключением дерматологических препаратов, зубных паст и эликсиров, инсулина и пастилок для лечения горла), которое продается без защитной упаковки или не имеет надлежащей маркировки согласно настоящему Подразделу, считается фальсифицированным лекарственным продуктом, в соответствии с Подразделом 501, или лекарственным продуктом, реализуемым под ложной торговой маркой, в соответствии с Подразделом 502, или и тем, и другим, одновременно.

(б) Требования к защитной упаковке. Каждый изготовитель (включая упаковку), пакующий лекарственный продукт ОТС (за исключением дерматологических препаратов, зубных паст и эликсиров, инсулина и пастилок для лечения горла) к продаже в розницу, должен помещать его в защитную упаковку, если покупатели пользуются беспрепятственным доступом к препарату, выставленному на продажу. Защитная упаковка квалифицируется как таковая в том случае, если она обладает одним или более отличительным признаком или помехой к вскрытию, которые в случае их нарушения или отсутствия с достаточной ясностью указывают покупателям на то, что упаковка данного продукта нарушена. Для того, чтобы снизить вероятность незаметных повреждений упаковки и повысить вероятность обнаружения повреждений потребителями, упаковка должна иметь отличительную конструкцию (например, контейнер с аэрозольным продуктом) или содержать один или более отличительный признак или помеху к вскрытию с особым опознавательным знаком (например, рисунком, наименованием, зарегистрированным товарным знаком, фирменной эмблемой или картинкой). В контексте настоящего Подраздела понятие «отличительная конструкция» означает, что данную упаковку невозможно подделать с помощью обычных материалов или посредством обычных методов. В контексте настоящего Подраздела понятие «аэрозольный продукт» означает продукт, который выбрасывается из контейнера под действием сжиженного или сжатого газа. Защитная упаковка может быть выполнена в виде первичной (внутренней) упаковочно-упорочной системы или вторичной (наружной) системы, либо в виде запечатываемой коробки, либо в виде любой комбинации систем, предназначенных наглядно свидетельствовать о том, что упаковка не нарушена. Защитный элемент упаковки разрабатывается и выполняется та-



ким образом, чтобы обычные операции производства, доставки и экспонирования при продаже не угрожали его целостности.

(1) Для состоящих из двух частей твердых желатиновых капсул, на которые распространяется настоящее требование, необходимы как минимум два защитных упаковочных элемента, за исключением тех случаев, когда капсулы запечатаны с помощью защитной технологии.

(2) Для всех других продуктов, на которые распространяется настоящее требование, включая состоящие из двух частей твердые желатиновые капсулы, запечатанные с помощью защитной технологии, требуется как минимум один защитный упаковочный элемент.

(в) Маркировка. Каждая поступающая в розничную продажу упаковка лекарственного продукта ОТС, на которое распространяется требование настоящего Подраздела, за исключением аммиачных препаратов для ингаляции в раздавливаемых стеклянных ампулах, аэрозольных продуктов согласно определению, содержащемуся в параграфе (б) настоящего Подраздела, и баллонов со сжатым кислородом медицинского назначения, маркируется помещенной на видном месте этикеткой с описанием примененного в ней конкретного защитного элемента. Причем указанная этикетка должна быть наклеена в таком месте, чтобы ее целостность не пострадала в случае нарушения или отсутствия защитного элемента упаковки. Если защитный элемент, выбранный согласно требованию параграфа (б) настоящего Подраздела, содержит опознавательный знак, этот знак должен быть упомянут в этикетке. Например, надпись на этикетке, наклеенной на флакон с лекарственным продуктом, может гласить: «Для защиты покупателя горлышко настоящего флакона запломбировано.»

(г) Ходатайство об освобождении от необходимости соблюдения требований в части упаковки и маркировки. Изготовитель или упаковщик может ходатайствовать об освобождении от необходимости соблюдать требования в части упаковки и маркировки, содержащиеся в настоящем Подразделе. Соответствующая просьба должна подаваться в виде гражданского ходатайства согласно Подразделу 10.30 настоящей главы, причем на конверте должно быть ясно указано, что в нем находится «Ходатайство об освобождении от действия правил о защитной упаковке». Указанное ходатайство должно содержать следующие сведения:

(1) Наименование лекарственного продукта или, если в ходатайстве идет речь о целом классе лекарственных продуктов, наименование этого класса и перечень входящих в него препаратов.

(2) Причины, по которым соблюдение содержащихся в настоящем Подразделе требований в части упаковки и маркировки в отношении данного лекарственного продукта не представляется необходимым или возможным.

(3) Описание иных шагов, которые податель ходатайства намерен предпринять или уже предпринял в целях снижения вероятности того,

что данный лекарственный продукт или данный класс лекарственных препаратов станет объектом злоумышленной фальсификации.

(4) Другая информация, оправдывающая освобождение от соблюдения требований настоящего Подраздела.

(д) Лекарственные продукты ОТС, подлежащие утверждению Администрацией по пищевым и лекарственным продуктам. Держатели разрешения на выпуск новых лекарств ОТС, должны в соответствии с Подразделом 314.70 настоящей главы уведомлять Администрацию об изменениях, вносимых в упаковку и маркировку в целях выполнения требований настоящего Подраздела. Изменения упаковки и маркировки согласно настоящему правилу могут производиться до получения разрешения Администрации по пищевым и лекарственным продуктам, как предусмотрено в Подразделе 314.70 (в) настоящей главы. Технологический процесс запечатывания капсул может быть изменен лишь с предварительного согласия Администрации, как предусмотрено в Подразделе 314.70 (б) настоящей главы.

(е) Закон об упаковке в целях предотвращения отравления от 1970 года. Положения настоящего Подраздела никоим образом не затрагивают требований к «особой упаковке», определяемой в Подразделе 310.3 (1) настоящей главы, о которой идет речь в Законе об упаковке в целях предотвращения отравления от 1970 года.

(Утверждено Административно-бюджетным управлением под контрольным номером АБУ 0910-0149). Титул 54 Федеральных правил, Подраздел 5228, от 2 февраля 1989 года.

#### Подраздел 211.34. Осмотр лекарственных продуктов

(а) Упакованные и маркированные продукты подлежат осмотру на заключительных стадиях технологического цикла, чтобы удостовериться в том, что все упаковки в составе серии снабжены правильными этикетками.

(б) По завершении технологического цикла репрезентативная выборка единиц продукции подвергается визуальной проверке на правильность маркировки.

(в) Результаты этих проверок заносятся в протокол серии.

#### Подраздел 211.137. Срок годности

(а) Для того, чтобы в момент использования лекарственный продукт удовлетворял соответствующим стандартам по подлинности, количественному содержанию, качеству и чистоте, на упаковке указывается срок годности, устанавливаемый в ходе надлежащих испытаний на стабильность, которые описываются в Подразделе 211.166.

(б) Срок годности связан с условиями хранения, указываемыми на этикетке, которые устанавливаются в ходе исследований стабильности согласно описанию в Подразделе 211.166.

(в) Если лекарственный продукт подлежит разведению при применении, на его этикетке указывается срок годности как сухого препарата, так и его раствора.

(г) Срок годности проставляется на этикетке в соответствии с требованиями Подраздела 201.17 настоящей главы.

(д) Требования настоящего Подраздела не распространяются на го-меопатические средства.

(е) Аллергенические экстракты, на упаковке которых значится «Стандарта США по силе действия не существует», не подпадают под действие настоящего Подраздела.

(ж) Новые лекарственные продукты, предназначенные для использования в экспериментальных целях\*, освобождаются от требований настоящего Подраздела, при условии их соответствия применимым стандартам или спецификациям, как это демонстрируется в результате изучения их стабильности в ходе их использования в клиническом исследовании. В случае, если новые лекарственные продукты для экспериментальных целей должны разводиться перед их употреблением, их этикетка должна содержать информацию о сроке годности разведенного лекарственного продукта.

(з) До того как будет вынесено решение по предложению об их освобождении от требований настоящего Подраздела, которое публикуется в Федеральных правилах от 29 сентября 1978 года, на лекарственные продукты ОТС не распространяются настоящие требования, если их этикетка не содержит ограничений дозировки, и если они остаются стабильными в течение по меньшей мере 3-х лет, что подтверждено данными о стабильности.

[Титул 43 Федеральных правил, Подраздел 45077, от 29 сентября 1978 года с поправками в Титуле 46 Федеральных правил, Подраздел 56412, от 17 ноября 1981 года и Титуле 60 Федеральных правил, Подраздел 4091, от 20 января 1995 года]

### **Раздел 3 - Хранение и отгрузка**

#### **Подраздел 211.142. Методы складского хранения**

Порядок складского хранения лекарственных продуктов должен быть изложен в обязательных для исполнения письменных инструкциях, которые, в частности, предусматривают:

---

\* Имеются в виду материалы для клинических испытаний.

(а) Карантин лекарственных продуктов, прежде чем отдел контроля качества даст разрешение на их выпуск.

(б) Хранение лекарственных продуктов с соблюдением надлежащего режима по температуре, влажности и освещенности таким образом, чтобы их подлинность, количественное содержание, качество и чистота не пострадали.

#### Подраздел 211.150. Процедуры отгрузки

Процедуры отгрузки лекарственных продуктов должны быть изложены в обязательных для исполнения письменных инструкциях, которые, в частности, предусматривают:

(а) Принцип, согласно которому наиболее старые из разрешенных к использованию запасов лекарственных продуктов отгружаются в первую очередь. Отклонения от этого правила допускаются при условии, что они носят временный характер и продиктованы необходимостью.

(б) Систему, обеспечивающую в случае необходимости отзыв любой отгруженной серии лекарственных продуктов.

### **Раздел II - Лабораторный контроль**

#### Подраздел 211.160. Общие требования

(а) Любые спецификации, стандарты, планы выборочного контроля, методики проведения испытаний и другие лабораторные контрольные механизмы, требуемые согласно положениям настоящего раздела, в том числе и любые изменения в указанных спецификациях, стандартах, планах выборочного контроля, методиках проведения испытаний и других лабораторных контрольных механизмах, разрабатываются соответствующим организационным подразделением, а затем оцениваются и утверждаются отделом контроля качества. Требования настоящего раздела должны выполняться и документироваться по ходу работы. Любые отклонения от письменных спецификаций, стандартов, планов выборочного контроля, методик проведения испытаний и других лабораторных контрольных механизмов должны регистрироваться и обосновываться.

(б) Лабораторный контроль также предусматривает разработку научно обоснованных спецификаций, стандартов, планов выборочного контроля и методик проведения испытаний, предназначенных гарантировать соответствие ингредиентов лекарственных продуктов, упаковочно-упорочных материалов, полупродуктов, этикеток и лекарственных продуктов соответствующим стандартам по подлинности, количественному содержанию, качеству и чистоте. Лабораторный контроль должен включать следующие процедуры:

(1) Проверку на соответствие письменным спецификациям, как

условие приемки каждой партии в каждой поставке компонентов лекарственных продуктов, упаковочно-укупорочных материалов, этикеток, используемых при производстве, обработке, упаковке и хранении лекарственных продуктов. Спецификации должны включать описание применяемых методик отбора образцов и проведения испытаний. Образцы должны быть репрезентативны и соответствующим образом обозначены. Указанные процедуры также должны предусматривать повторные испытания любого компонента или упаковочно-укупорочного материала, которые подвержены порче.

(2) Проверку на соответствие письменным спецификациям и методикам выборочного контроля и проведения испытаний полупродуктов. Образцы должны быть репрезентативны и соответствующим образом обозначены.

(3) Проверку на соответствие письменным описаниям методик выборочного контроля и соответствующим спецификациям на лекарственные продукты. Образцы должны быть репрезентативны и соответствующим образом обозначены.

(4) Калибровку приборов, аппаратуры, измерительных приборов и регистрирующих устройств, проводимую через надлежащие промежутки времени в соответствии с утвержденной письменной программой, в которой содержатся конкретные инструкции, периодичность, пределы точности результатов измерений, а также указания о том, что делать в случае, если погрешность превысит заданные пределы. Применение приборов, аппаратуры, измерительных приборов и регистрирующих устройств, не соответствующих принятым спецификациям, не допускается.

## Подраздел 211.165. Испытания и разрешение на отгрузку

(а) Прежде чем выдать разрешение на отгрузку каждой серии лекарственного продукта, она должна подвергаться надлежащему лабораторному исследованию на соответствие окончательным спецификациям на данный лекарственный продукт, в том числе подлинность и количественное содержание каждого активного ингредиента. В случаях проведения испытаний конкретных серий короткоживущих радиоактивных фармацевтических препаратов на стерильность и/или пирогенность, разрешение на ее отгрузку может быть выдано до завершения испытаний на стерильность и/или пирогенность при условии, что указанные испытания проводятся с максимальной оперативностью.

(б) Каждая серия лекарственного продукта, который не должен содержать вредных микроорганизмов, должна подвергаться, по мере необходимости, соответствующим лабораторным испытаниям, характер которых определяется обстоятельствами.

(в) Все планы выборочного контроля и проведения испытаний опи-

сываются в обязательных для исполнения письменных инструкциях с указанием методики отбора образцов и размера выборки из серии.

(г) Критерии пригодности выборочного контроля и проведения испытаний, которые осуществляет отдел контроля качества, должны быть достаточно надежны, чтобы обеспечить соответствие каждой серии лекарственного продукта применимым спецификациям и статистическим критериям контроля качества как условие их одобрения и выдачи разрешения на их отгрузку. Статистические критерии контроля качества включают соответствующие значения приемочного и/или браковочного уровня качества.

(д) Точность, чувствительность, специфичность и воспроизводимость применяемых фирмой методов испытаний должны быть определены и документированы. Такие валидация и документирование могут быть проведены в соответствии с Подразделом 211.194(а) (2).

(е) Лекарственные продукты, не удовлетворяющие установленным стандартам и спецификациям или любым другим применимым критериям контроля качества, подлежат отбраковке. Переработка забракованных материалов допускается. До приемки и использования переработанного материала должно быть показано, что он удовлетворяет соответствующим стандартам, спецификациям и любым другим применимым критериям.

#### Подраздел 211.166. Испытания на стабильность

(а) Должна иметься в наличии письменная программа испытаний на стабильность, предназначенная для оценки характеристик стабильности лекарственных продуктов. Результаты указанных испытаний на стабильность используются для определения надлежащего режима хранения и срока годности. Письменная программа должна выполняться и включать:

(1) Объем выборки и периодичность испытаний, определяемые на основе статистических критериев каждой из исследуемых характеристик с тем, чтобы обеспечить достоверные оценки стабильности;

(2) Режим хранения образцов, отобранных для испытаний;

(3) Надежные, подходящие и специфические методики испытаний;

(4) Испытание препарата с использованием той же упаковочно-упорочной системы, в которой он будет выпущен в продажу;

(5) Испытание лекарственных продуктов, предназначенных для разведения, в форме на момент отпуска (согласно инструкции на этикетке) и после разведения.

(б) Необходимое число серий каждого лекарственного продукта должно подвергаться испытаниям для определения срока годности; регистрацию получаемых данных необходимо сохранять. Ускоренные методы исследований, в сочетании с базовыми сведениями о стабильности компонентов, самих препаратов и упаковочно-упорочных систем могут использоваться для подтверждения предварительного срока годности

ти в тех случаях, когда полномасштабные исследования\* стабильности уже начаты, но их результаты еще не получены. Если данные ускоренных испытаний используются для экстраполяции срока годности за пределы периода, подтвержденного в исследованиях в реальном времени, необходимо продолжать исследования стабильности, в том числе анализ лекарственного продукта через соответствующие промежутки времени, с тем, чтобы либо подтвердить предварительный срок годности или установить его правильное значение.

(в) К гомеопатическим средствам предъявляются следующие требования:

(1) Должна иметься в наличии письменная оценка стабильности, основанная, по крайней мере на испытаниях лекарственного продукта для изучения совместимости его ингредиентов, а также на опыте сбыта лекарства, подтверждающего, что он не разлагается в течение нормального или ожидаемого срока использования.

(2) Оценка стабильности препарата производится с использованием той же самой упаковочно-укупорочной системы, в которой производится его продажа.

(г) Аллергенические экстракты, на упаковке которых значится «Стандартов США по силе действия не существует», не подлежат действию настоящего Подраздела.

(Титул 43 Федеральных правил, Подраздел 45077, от 29 сентября 1978 года с поправками в Титуле 46 Федеральных правил, Подраздел 56412, от 17 ноября 1981 года)

Подраздел 211.167. Особые требования к испытаниям.

(а) Каждая серия лекарственного продукта, который должен быть стерильным и/или апиrogenным, подлежит лабораторным испытаниям на соответствие этим требованиям. Методика испытаний должна быть изложена в письменном виде и подлежит соблюдению.

(б) Каждая серия глазной мази подлежит испытаниям на соответствие спецификациям по содержанию посторонних частиц и раздражающих или абразивных веществ. Методика испытаний должна быть изложена в письменном виде и подлежит соблюдению.

(в) Каждая серия лекарственного продукта пролонгированного действия подлежит лабораторным испытаниям на соответствие спецификациям по скорости высвобождения каждого активного ингредиента. Методика испытаний должна быть изложена в письменном виде и подлежит соблюдению.

---

*\* Очевидно имеются в виду исследования в реальном времени, т.е. выдержка образцов в условиях, соответствующих ожидаемым условиям хранения в торговле (примечания переводчика).*

(а) Необходимо сохранять надлежащим образом маркированные образцы, репрезентативно отобранные от каждой серии в каждой поставке каждого активного ингредиента. Размер архивного образца равен по меньшей мере двойному количеству материала, необходимому для проведения в полном объеме испытаний на соответствие активного ингредиента установленным спецификациям, за исключением испытаний на стерильность и пирогенность. Архивные образцы хранятся в течение следующих периодов времени.

(1) Архивный образец активного ингредиента в лекарственном продукте, за исключением тех, о которых идет речь в параграфах (а) (2) и (3) настоящего Подраздела, хранится в течение 1 года после истечения срока годности последней серии лекарственного продукта, содержащего данный активный ингредиент.

(2) Архивный образец активного ингредиента радиоактивного лекарственного продукта, исключая наборы нерадиоактивных реагентов, хранится в течение:

(i) 3 месяцев после истечения срока годности последней серии лекарственного продукта, содержащего данный активный ингредиент, если срок годности указанного лекарственного продукта не превышает 30 дней; или

(ii) 6 месяцев после истечения срока годности последней серии лекарственного продукта, содержащего данный активный ингредиент, если срок годности указанного лекарства превышает 30 дней; или

(3) Архивный образец лекарственного продукта ОТС, освобожденного от действия Подраздела 211.137 об обязательном указании срока годности, хранится в течении 3 лет после отгрузки последней серии лекарственного продукта, содержащего данный активный ингредиент.

(б) Необходимо сохранять в условиях, отвечающих указанию на этикетке, надлежащим образом маркированные образцы, репрезентативно отобранные от каждой серии лекарственного продукта. Архивный образец хранится в той же самой первичной упаковочно-укупорочной системе, в которой продается данный лекарственный продукт, или в иной, но обладающей сходными характеристиками, системе. Размер архивного образца равен, по меньшей мере, двойному количеству материала, необходимому для проведения в полном объеме всех требуемых испытаний, за исключением испытаний на стерильность и пирогенность. Архивные образцы из серий или партий репрезентативных образцов, отобранные по приемлемой статистической методике, за исключением образцов тех препаратов, о которых речь идет в параграфе (б) (2); по меньшей мере, раз в год подвергаются визуальному осмотру на наличие признаков разложения. Исключение из данного правила делается только для резервных образцов тех лекарственных продуктов, целостность которых нару-



шается при визуальном осмотре. Любой признак разложения резервного образца исследуется в соответствии с Подразделом 211.192. Результаты исследования записываются в журнал и хранятся вместе с другими данными о стабильности данного лекарственного продукта. Архивные образцы сжатых газов медицинского назначения не сохраняются. Архивные образцы хранятся в течение следующих периодов времени:

(1) Архивный образец любого лекарственного продукта, за исключением тех, о которых идет речь в параграфах (а) (2) и (3) настоящего раздела, хранится в течение 1 года после истечения срока годности последней серии лекарственного продукта.

(2) Архивный образец серии радиоактивного лекарственного продукта, исключая наборы нерадиоактивных реагентов, хранится в течение:

(i) 3 месяцев после истечения срока годности последней серии лекарственного продукта, если срок годности указанного лекарства не превышает 30 дней; или

(ii) 6 месяцев после истечения срока годности последней серии лекарственного продукта, если срок годности указанного лекарства превышает 30 дней; или

(3) Архивный образец серии лекарственного продукта ОТС, освобожденного от действия Подраздела 211.137 об обязательном указании срока годности, хранится в течение 3 лет после отгрузки последней серии лекарственного продукта.

(Титул 48 Федеральных правил, раздел 13025, от 29 марта 1983 года с поправками в Титуле 60 Федеральных правил, раздел 4091, от 20 января 1995 года)

### Подраздел 211.173. Лабораторные животные

Животные, используемые для испытания компонентов, полупродуктов и лекарственных продуктов на соответствие установленным спецификациям, содержатся и контролируются таким образом, чтобы иметь полную уверенность в их пригодности для предназначенного использования. Каждое из животных обозначается в индивидуальном порядке. Характер их использования регистрируется в соответствующем журнале.

### Подраздел 211.176 Пенициллиновая контаминация

Если существуют веские основания опасаться перекрестного загрязнения не-пенициллинового лекарственного продукта пенициллином, указанный лекарственный продукт подвергается испытанию на присутствие пенициллина. Подобные лекарственные продукты не должны выпускаться в продажу, если испытания, проводимые согласно руководству «Методы обнаружения и оценки контаминации пенициллина в лекар-

ствах», покажут наличие определяемых количеств пенициллина. Указанное руководство можно получить в Отделе научных исследований и испытаний (РАВ-470) Центра по оценке и исследованию лекарственных продуктов Администрации по пищевым и лекарственным продуктам по адресу: 200 C Street, S.W., Washington, D.C. 20204. С ним также можно ознакомиться в Бюро Федерального реестра по адресу: 800 North Capitol Street, N.W., Suite 700, Washington, D.C. 20408.

(Титул 43 Федеральных правил, Подраздел 45077, от 29 сентября 1978 года с поправками в Титуле 47 Федеральных правил, Подраздел 9396, от 5 марта 1982 года; Титул 50 Федеральных правил, Подраздел 8996, от 6 марта 1985 года; Титул 55 Федеральных правил, Подраздел 11577, от 29 марта 1990 года).

## **Раздел К - Регистрация и отчетность**

### **Подраздел 211.180. Общие требования**

(а) Любой протокол регистрации производства, контроля и отгрузки каждой конкретной серии лекарственного продукта, который требуется вести согласно настоящей части, сохраняется в течение не менее 1 года после истечения срока годности данной серии или, если речь идет об определенных лекарственных продуктах ОТС, на которые не проставлен срок годности, поскольку они отвечают условиям изъятия в Подразделе 211.137, в течение 3 лет после отгрузки серии.

(б) Протоколы о всех компонентах, упаковочных материалах, укупорочных средствах и этикетках хранятся в течение, как минимум, 1 год после истечения срока годности, а если речь идет об определенных лекарственных продуктах ОТС, на которых не проставлен срок годности, поскольку они отвечают условиям изъятия в Подразделе 211.137, в течение 3 лет после отгрузки серии, включающей данный компонент или использующей данные упаковочные материалы, укупорочные средства или этикетки.

(в) Все протоколы, ведущиеся согласно требованиям настоящей части, или копии таковых должны быть в любое время в течение всего периода их хранения готовы к инспекции, проводимой должным образом уполномоченными лицами, на объект, где осуществлялась деятельность, зафиксированная в указанных протоколах. В ходе такой инспекции с протоколов или с их копий могут сниматься копии фотокопировальным или иным способом. Если протоколы могут быть немедленно востребованы из места хранения по компьютеру или посредством иных электронных средств, считается, что они удовлетворяют требованиям настоящего параграфа.

(г) Протоколы, предусмотренные настоящей частью, могут хранить-

ся либо в виде оригинальных записей, либо в виде их подлинных копий, в частности, фотокопий, микрофильмов, микрофишей или других копий, в точности воспроизводящих оригинальные записи. При применении методов уменьшения изображений, например, микрофильмирования, необходимо обеспечить наличие соответствующего оборудования для считывания и фотокопирования микрофильмов.

(д) Протоколы, требуемые настоящей частью, должны сохраняться с тем, чтобы содержащиеся в них данные могли использоваться не реже, чем ежегодно, для оценки стандартов качества каждого лекарственного продукта с целью определения необходимости внесения изменений в спецификации на лекарственный продукт или в процесс его производства и методы контроля качества. Указанные оценочные процедуры, проводимые в соответствии с письменными инструкциями, должны предусматривать следующее:

(1) Анализ репрезентативного числа серий, либо одобренных, либо забракованных, а также, в случае необходимости, относящихся к серии протоколов.

(2) Рассмотрение и расследование жалоб, рекламаций, возвращенных или утилизированных лекарственных продуктов, проводимые в соответствии с Подразделом 211.192 по каждому лекарственному продукту.

(е) Должны быть выработаны соответствующие инструкции для обеспечения оповещения в письменном виде ответственных должностных лиц фирм о любых расследованиях, проводимых в рамках Подразделов 211.198, 211.204 или 211.208 настоящих правил, любых отзывах продукции, замечаниях по результатам инспекций Администрации по пищевым и лекарственным продуктам, а также любых мерах нормативного регулирования, имеющих отношение к надлежащей практике производства, Администрации по пищевым и лекарственным продуктам, в случае, если эти лица лично не причастны и не информированы о подобных действиях.

#### Подраздел 211.182. Журнал учета очистки и использования оборудования

На каждую единицу оборудования необходимо вести письменный журнал учета крупных работ по чистке и техническому обслуживанию (за исключением профилактического обслуживания, например, смазки и регулирования), а также его использования, с указанием даты, времени, типа продукции и номера каждой переработанной серии. Если оборудование используется для производства только одного вида продукции, отдельные журналы на каждую единицу оборудования не требуются при условии, что серии продукции имеют сплошную нумерацию и выпускаются в числовой последовательности. В случае использования оборудования для производства только одного продукта, журнал учета очистки,

механического обслуживания и использования включается в протокол серии. Лица, выполняющие работы по очистке и техническому обслуживанию и перепроверяющие результаты операций, должны датировать запись в журнале, удостоверяющую, что работа произведена, и заверить ее своими подписями или инициалами. Журнал ведется в хронологической последовательности.

Подраздел 211.184. Журнал учета компонентов, упаковочно-укупорочных материалов и этикеток

В этом журнале должно содержаться следующее:

(а) Наименование и объем каждой поставки компонентов, упаковочно-укупорочных материалов и этикеток; наименование поставщика; код (коды) партии поставщика, если они известны; приемочный код согласно Подразделу 211.80 и дату получения. Если поставщик и основной изготовитель – разные фирмы, и если наименование и адрес основного изготовителя известны, их тоже следует указать.

(б) Результаты всех проведенных испытаний и осмотров (включая испытания и осмотры, проведенные согласно Подразделам 211.82(а), 211.84(г) и 211.122(а), а также сделанные на их основе заключения.

(в) Отдельная учетная карточка на каждый компонент, упаковочно-укупорочный материал с указанием по каждому компоненту характера использования каждой партии указанного компонента. Учетная карточка должна содержать достаточную информацию, чтобы по ней можно было установить, в какой серии лекарственного продукта использован каждый компонент, упаковочный или укупорочный материал.

(г) Документирование осмотра и проверки этикеток и маркировки на соответствие установленным спецификациям согласно Подразделам 211.122(с) и 211.130(с).

(д) Решение о судьбе забракованных компонентов, упаковочно-укупорочных материалов и этикеток.

Подраздел 211.186. Регламент производства

(а) Для обеспечения однородности свойств от серии к серии, регламент производства на каждый лекарственный продукт, включая каждый объем серии такового, должен быть подготовлен, датирован и подписан (полная подпись от руки) одним лицом, а затем отдельно проверен, датирован и подписан вторым лицом. Порядок подготовки регламента должен быть изложен в письменной инструкции, которая должна соблюдаться.

(б) Регламент производства должен содержать следующую информацию:

- (1) Наименование и дозировку продукта, а также описание его лекарственной формы.
- (2) Наименование и вес или другой количественный параметр каждого активного ингредиента на каждую дозированную форму, единицу веса или единицу другого количественного параметра лекарства, а также общий вес или суммарный показатель другого количественного параметра каждой дозированной формы.
- (3) Полный перечень компонентов с указанием их наименований или кодов, достаточного специфических, чтобы отражать любой особый показатель качества.
- (4) Точный показатель веса или другой характеристики каждого компонента с использованием единой меры веса (метрической, английской, или аптекарской) по каждому компоненту. Однако в разумных пределах допускаются колебания количества компонентов, необходимых для приготовления лекарственной формы, при условии, что они обоснованы в регламенте производства.
- (5) Количество расчетного избытка того или иного компонента, если таковое имеется.
- (6) Теоретические показатели веса или другого количественного параметра на определенных стадиях производства.
- (7) Теоретическое значение выхода с указанием максимального и минимального показателей теоретического выхода, за пределами которых требуется расследование согласно Подразделу 211.192.
- (8) Описание упаковочно-укупорочных материалов, включая образец или копию каждой этикетки и всех других видов маркировочных материалов, подписанное и датированное лицом или лицами, ответственными за их утверждение.
- (9) Подробные инструкции по производству и контролю качества, методы отбора образцов и проведения испытаний, спецификации, особые указания и обязательные для исполнения меры предосторожности.

Подраздел 211.188. Протоколы серий [маршрутные карты, отчеты о сериях]

На каждую серию лекарственного продукта необходимо вести протокол, куда заносятся все сведения, имеющие отношения к производству и контролю качества данной серии. Такие протоколы должны содержать:

- (а) Точную копию соответствующего регламента производства, проверенную на точность, датированную и подписанную.
- (б) Документальное подтверждение выполнения каждой важной стадии производства, обработки, упаковки и хранения серии, в том числе:
  - (1) Даты;

- (2) Наименования использованных основных видов оборудования и производственных линий;
- (3) Точное наименование каждой партии компонента или полупродукта, использованной в производстве;
- (4) Весовые и другие количественные параметры компонентов, использованных в производстве;
- (5) Результаты контроля производства и лабораторного контроля;
- (6) Осмотр упаковочного и маркировочного участка до и после его использования;
- (7) Показатели реального выхода и проценты теоретического выхода на соответствующих стадиях производства;
- (8) Полная документация контроля качества маркировки, включая образцы или копии всех использованных этикеток;
- (9) Описание упаковочных материалов и укупорочных средств;
- (10) Все операции по отбору образцов;
- (11) Фамилии лиц, выполняющих каждую существенную операцию процесса, осуществляющих непосредственный надзор над ее выполнением или проверяющих ее результаты;
- (12) Любые расследования, проводимые в соответствии с Подразделом 211.192.
- (13) Результаты расследований, проведенные в соответствии с Подразделом 211.134.

#### Подраздел 211.192. Проверка протоколов серий.

Прежде чем серия будет выпущена и отгружена, все документы учета производства и контроля качества, включая таковые в отношении упаковки и маркировки, подлежат проверке и утверждению отделом контроля качества на соответствие установленным и утвержденным письменным инструкциям. Любое необъясненное отклонение (в том числе превышение максимального или минимального пределов теоретического выхода, указанных в регламенте) и несоответствие серии или какого-либо из ее компонентов любым спецификациям, тщательно расследуется независимо от того, отгружена ли данная серия. Расследование распространяется также на другие серии того же лекарственного продукта и на другие продукты, каким-либо образом затронутые несоответствием, о котором идет речь. Ход расследования регистрируется в письменном протоколе, куда вносятся заключения и последующие действия.

#### Подраздел 211.194. Лабораторные протоколы

- (а) В лабораторные протоколы вносятся полные данные, полученные в результате всех испытаний, необходимых для проверки соблюде-

ния установленных спецификаций и стандартов, включая осмотры и анализы, в том числе:

(1) Описание образца, полученного для испытаний, с указанием его источника (т.е. места, откуда поступил образец), количества, кода партии (серии) или другого опознавательного кода, даты взятия образца и даты его получения для испытаний.

(2) Описание всех примененных методик испытаний образца, включая источник данных, свидетельствующих о том, что примененные методики испытаний образца соответствуют стандартам точности и надежности в применении к подвергнутому испытаниям виду продукции. (Если примененная методика испытаний содержится в последнем издании «Фармакопеи США», «Национальном формуляре», «Сборнике методик Ассоциации официальных химиков-аналитиков», или в других признанных стандартных справочных изданиях, либо детально описана в одобренной заявке на новый лекарственный продукт, причем указанная в заявке методика не изменена, в таких случаях достаточно назвать методику и указать, в каком справочном издании ее можно найти). Пригодность всех примененных методик испытаний проверяется в реальных условиях пользования.

(3) Когда требуется, указание веса или другого количественного параметра образца, использованного в каждом испытании.

(4) Полный комплект данных, полученных в ходе каждого испытания, включая все графики, диаграммы и спектрограммы, полученные с помощью лабораторной аппаратуры, с обозначением объекта испытаний: конкретного компонента, упаковочно-укупорочных материалов, полупродуктов, лекарственных продуктов, а также партии, подвергшейся испытаниям.

(5) Запись всех расчетов, выполненных в связи с испытаниями, с указанием всех единиц измерения, коэффициентов пересчета и эквивалентности.

(6) Изложение результатов испытаний и их сопоставление с установленными стандартами по подлинности, количественному содержанию, качеству и чистоте испытанных компонентов, упаковочно-укупорочных материалов, полупродуктов, и лекарственных продуктов.

(7) Инициалы или подпись лица, проводившего каждое испытание, и его дата (даты).

(8) Инициалы или подпись другого лица, засвидетельствовавшего, что данная документация подверглась проверке на точность, полноту и соответствие установленным стандартам.

(6) Необходимо сохранять полную документацию относительно любых изменений установленных методик, использованных в ходе испытаний, с указанием причины изменения методики и данных, подтверждающих, что в отношении испытываемого материала испытания по измененной методике дали результаты по меньшей мере столь же точные и надежные, как и установленная методика.

(в) Необходимо сохранять полную документацию относительно любых испытаний и операций по стандартизации стандартных образцов для анализа, реактивов и стандартных растворов.

(г) Необходимо сохранять полную документацию относительно калибровки лабораторных приборов, аппаратуры, измерительных и регистрирующих устройств, периодически проводимой в соответствии с Подразделом 211.160(6)(4).

(д) Необходимо сохранять полную документацию относительно всех испытаний на стабильность, проводимых в соответствии с Подразделом 211.166.

(Титул 43 Федеральных правил, Подраздел 45077, от 29 сентября 1978 года с поправками в Титуле 55 Федеральных правил, Подраздел 11577, от 29 марта 1990 года)

#### Подраздел 211.196. Учет отгрузки

Протоколы отгрузки должны содержать наименование, дозировку и описание лекарственной формы продукта, наименование и адрес грузополучателя, дату отгрузки и объем отгруженной серии, а также номер серии или контрольный номер отгруженного лекарственного продукта. В протоколах отгрузки не требуется указывать номера серий и контрольные номера для сжатых газов медицинского назначения.

(Утверждено Административно-бюджетным управлением под контрольным номером 0910-0139)

(Титул 49 Федерального правила, раздел 9865, от 16 марта 1984 года.)

#### Подраздел 211.198. Документация по учету жалоб

(а) Должны быть утверждены и соблюдаться письменные инструкции, описывающие порядок обращения со всеми письменными и устными жалобами на [каждый] лекарственный продукт. Подобные инструкции должны предусматривать проверку отделом контроля качества любой жалобы, которая может проистекать из несоответствия продукта каким-либо спецификациям, а также решение о том, требуется ли проводить расследование в соответствии с Подразделом 211.192. Указанные инструкции также должны включать положения о проведении анализа жалобы с тем, чтобы определить, можно ли ее квалифицировать как серьезную и неожиданную реакцию на лекарство, о которой в соответствии с Подразделом 310.305 настоящей главы следует поставить в известность Администрацию по пищевым и лекарственным продуктам.

(б) Необходимо сохранять письменную документацию о каждой жалобе в специальном досье для жалоб на лекарственные продукты. Та-



кое досье должно сохраняться на том предприятии, где был произведен, обработан или упакован указанный лекарственный продукт, или же в другом учреждении, где содержание досье открыто для обозрения. Документация на лекарственный продукт должна сохраняться в течение как минимум 1 года после истечения срока годности продукта или 1 года после получения жалобы на лекарственный продукт, в зависимости от того, какой срок больше. В случае определенных лекарственных продуктов ОТС, на которых срок годности не проставлен, потому что они отвечают условиям изъятия в Подразделе 211.137, карточки сохраняются в течение 3 лет после отгрузки указанного продукта.

(1) В документацию заносятся следующие сведения, если они известны: наименование и дозировка лекарственного продукта, на который поступила жалоба, номер серии, имя подателя жалобы, характер жалобы и ответ подателю жалобы.

(2) В тех случаях, когда в соответствии с Подразделом 211.192 проводится расследование, в документацию вписываются заключения и информация о дальнейших действиях. Протокол или копия протокола расследования хранится в учреждении, где было проведено расследование в соответствии с Подразделом 211.180 (в).

(3) В тех случаях, когда расследование в соответствии с Подразделом 211.192 не проводилось, на карточке указывается причина, почему расследование было сочтено излишним, а также фамилия ответственного лица, принявшего такое решение.

(Титул 43 Федеральных правил, Подраздел 45077, от 29 сентября 1978 года с поправками в Титуле 51 Федеральных правил, Подраздел 24479, от 3 июля 1986 года)

## **Раздел Л - Возвращенные и утилизированные лекарственные продукты**

### **Подраздел 211.204. Возвращенные лекарственные продукты**

Возвращенные лекарственные продукты должны обозначаться и храниться соответствующим образом. Если условия, в которых содержались, хранились и транспортировались возвращенные лекарственные продукты до или во время возвращения, либо состояние лекарственного продукта, его упаковки, коробки или этикетки в результате хранения или транспортировки дают основания сомневаться в безопасности, подлинности, количественном содержании, качестве или чистоте лекарственного продукта, возвращенный лекарственный продукт подлежит уничтожению, если только осмотр, испытания или другие исследования не покажут, что лекарственный продукт удовлетворяет соответствующим стандартам по безопасности, подлинности, количественному содержа-

нию, качеству или чистоте. Возвращенный лекарственный продукт может быть переработан при условии, что полученный при переработке продукт удовлетворяет соответствующим стандартам, спецификациям и [другим] характеристикам. Необходимо регистрировать возвращенные лекарственные продукты; регистрационная документация должна включать наименования и дозировку в той лекарственной форме, которая указана на этикетке, номер серии (или контрольный номер), причины возврата, объем возвращенного продукта, дату и способ окончательной ликвидации возвращенного лекарственного продукта. Если причина возврата лекарственного продукта дает основания заподозрить наличие аналогичного дефекта у других [как-либо связанных] серий, проводится необходимое исследование в соответствии с Подразделом 211.192. Должен быть изложен в письменном виде и соблюдаться порядок хранения, испытаний и переработки возвращенных лекарственных продуктов.

#### Подраздел 211.208. Утилизация лекарственных продуктов

Лекарственные продукты, хранившиеся с нарушением нормального режима, в частности, подвергавшиеся экстремальным значениям температуры, влажности, воздействию дыма или паров, давления, с просроченным сроком годности или облученные вследствие стихийных бедствий, пожаров, аварий или отказов оборудования, не подлежат утилизации и повторному сбыту. При возникновении вопроса о том, не подвергались ли те или иные лекарства указанным условиям, утилизация допускается только при наличии (а) результатов лабораторных испытаний и аналитических проверок (включая при необходимости исследования на животных), свидетельствующих о том, что данные лекарственные продукты полностью удовлетворяют всем применимым стандартам по подлинности, количественному содержанию, качеству и чистоте, а также (б) результатов осмотра помещения, свидетельствующих о том, что данные лекарственные продукты и соответствующие упаковочные средства не подвергались воздействию аномальных условий хранения вследствие стихийного бедствия или аварии. Органолептические исследования допускаются только в качестве дополнительного свидетельства того, что лекарства удовлетворяют соответствующим стандартам по подлинности, количественному содержанию, качеству и чистоте. Лекарственные продукты, подлежащие действию настоящего Подраздела, должны регистрироваться с указанием наименования, номера серии и дальнейшей судьбы лекарственного продукта.

УТВЕРЖДАЮ  
Министр здравоохранения  
Российской Федерации

\_\_\_\_\_ Т.Б.Дмитриева

“ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 1998 г.

# СТАНДАРТ ОТРАСЛИ

**Правила организации производства  
и контроля качества лекарственных  
средств (GMP)**

**OCT 42-510-98  
Взамен РД 64-125-91**

**Дата введения 01.06.2000**

Настоящий стандарт представляет собой свод правил по организации производства и контроля качества лекарственных средств медицинского назначения. Отдельные положения настоящего документа распространяются также на производство лекарственных веществ, предназначенных для приготовления готовых лекарственных средств.

Стандарт распространяется на все предприятия, выпускающие готовые лекарственные средства медицинского назначения и лекарственные вещества, предназначенные для приготовления готовых лекарственных средств, независимо от их ведомственной подчиненности и форм собственности.

Для оценки технического уровня производства и качества лекарственных средств Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) ("World Health Organization" - WHO) была создана "Система удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле" (далее Система), действующий в настоящее время вариант которой был принят в 1992 г.

Для участия в Системе необходимо наличие в стране трех условий:

- Государственная регистрация лекарственных средств;
- Регулярное государственное инспектирование фармацевтических предприятий;

- Соответствие действующих производств требованиям правил GMP ("Good manufacturing practice" - "Правила правильного производства").

В настоящее время к Системе присоединилось 140 государств. Россия не является участником данного соглашения, в частности из-за того, что не на всех предприятиях страны производство соответствует требованиям правил GMP. Необходимо подчеркнуть, что при регистрации вновь создаваемых или импортируемых лекарственных средств должен быть представлен сертификат на производство, которое должно соответствовать правилам GMP.

Правила GMP являются общим руководством, устанавливающим порядок организации производственного процесса и проведения контроля и содержащим минимальные практические указания по современному правильному ведению производства. В развитие правил GMP в разных странах создаются документы и стандарты, регламентирующие и конкретизирующие условия организации и ведения процесса производства отдельных видов фармацевтической продукции.

Первые правила GMP были приняты в 1963 году в США (дополнены в 1965, 1971, 1978, 1987, 1989, 1992 гг.), затем - в Канаде, Италии, Великобритании, Австралии и других странах. В настоящее время подобные документы (НАЦИОНАЛЬНЫЕ правила GMP) имеются более чем в 40 странах. Кроме того, существуют РЕГИОНАЛЬНЫЕ правила GMP, а именно: правила GMP стран Европейского Союза ("European Community" - EC), правила GMP стран-участников "Соглашения по фармацевтическому контролю" ("Convention for the Mutual Recognition of Inspection on Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products" - PIC), правила GMP ASEAN ("Association of South East Asian Nations" - ASEAN) - стран-членов Ассоциации стран Юго-Восточной Азии и МЕЖДУНАРОДНЫЕ правила GMP - GMP ВОЗ.

В нашей стране правила GMP ("Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств" РД 64-125-91) впервые были разработаны в 1991 г. с учетом действующих в то время международных, региональных и национальных правил разных стран.

В последние годы появились новые правила GMP и ряд документов Международной организации по стандартизации ("International Organization for Standardization" - ISO), так называемые стандарты ИСО 9000-9004, значительно развивающие ранее внесенные понятия или включающие впервые такие важные положения как управление качеством, валидация и прочие, а также расширяющие область использования правил применительно к производству отдельных групп лекарственных средств. Кроме того, за последние годы в России появился ряд новых производств, где в значительной степени уже учтены требования правил GMP.

Поэтому актуальным является составление новой редакции отечественных правил GMP взамен РД 64-125-91 (далее Правила).

Документ представляет собой свод правил и требований по организации производства и контроля качества лекарственных средств медицинского назначения. Основные положения распространяются также на последние стадии производства лекарственных веществ, предназначенных для изготовления готовых лекарственных средств. В полном объеме требования, предъявляемые к производству лекарственных веществ, а также отдельных групп лекарственных средств, должны быть изложены в специальных нормативных документах. Правила являются обязательными для всех производителей лекарственных средств независимо от их ведомственной подчиненности или форм собственности.

Настоящий документ включает следующие основные разделы: Определения, Управление качеством, Персонал, Здания и помещения, Оборудование, Процесс производства, Документация, Валидация, Рекламации и отзыв с рынка, Самоинспекция. Последние два раздела включены в документ впервые, а разделы "Управление качеством", "Здания и помещения", "Процесс производства" и подраздел "Документация" существенно переработаны. Кроме того, классификация "чистых" производственных помещений приведена в соответствие с классификацией GMP ЕС. В конце ряда разделов содержатся специфические требования к производству стерильных готовых лекарственных средств.

В настоящей редакции Правил учтены новые положения и рекомендации последних изданий перечисленных во введении документов.

В Правилах не рассматриваются вопросы техники безопасности, которые изложены в соответствующих нормативных документах.

Соблюдение Правил должно обеспечить производство лекарственных веществ и всех групп готовых лекарственных средств на современном уровне и таким образом гарантировать высокое качество готовых продуктов.

## 1. Определения

В настоящем документе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Предприятие-производитель лекарственных средств – организация, осуществляющая производство лекарственных средств в соответствии с требованиями Федерального закона “О лекарственных средствах”.

Лекарственные средства - вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, микроорганизмов, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся также вещества растительного, животного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью и предназначенные для производства и изготовления лекарственных средств.

Лекарственные препараты – дозированные лекарственные средства, готовые к применению.

Качество лекарственных средств – соответствие лекарственных средств государственному стандарту качества лекарственных средств.

## 2. Управление качеством

Под управлением качеством (Quality Management) в фармацевтической промышленности понимают обеспечение надлежащего производства и контроля качества на всех этапах процесса производства лекарственных препаратов.

Понятия “Контроль качества” (Quality Control), “Правила правильного производства (GMP)” и “Обеспечение качества” (Quality Assurance) являются взаимосвязанными частями управления качеством.

### 2.1. Обеспечение качества

2.1.1. Обеспечение качества - это широко распространенная концепция, включающая комплекс мероприятий, которые оказывают влияние на качество готового продукта и гарантируют соответствие его требованиям нормативной документации. Система обеспечения качества включает в себя выполнение требований данных Правил, в том числе и производственный контроль качества, а также другие требования, не включенные в них, а именно, “Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств” (“Good Laboratory Practice” - GLP), “Правила проведения клинических испытаний” (“Good Clinical Practice” - GCP).

2.1.2. Система обеспечения качества предназначена для того, чтобы фармацевтическое предприятие могло гарантировать, что:

-разработка, испытания и изготовление лекарственных препаратов проведены с учетом требований GLP, GCP и GMP;

-производство обеспечено утвержденными технологическими регламентами и методиками и/или инструкциями, учитывающими требования настоящих Правил;

-четко определена ответственность руководящего персонала за качество готового продукта, что должно быть установлено должностными инструкциями;

-контроль качества исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов проведены на стадиях их изготовления и/или поставки и перед применением в производстве;

-проведена регистрация всех производимых контрольных испытаний сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готовых продуктов, поэтапного контроля процесса производства, калибровки приборов и валидации;

-готовый продукт произведен в соответствии с утвержденными технологическими регламентами;

-реализация готового продукта осуществлена только после получения соответствующего разрешения руководителя отдела контроля качества;

-имеется документация, позволяющая контролировать условия хранения продукта в течение срока годности у производителя, а также при транспортировке и до реализации.

2.1.3. Предприятие-производитель должно нести ответственность за качество выпускаемых им лекарственных средств и гарантировать соответствие их требованиям нормативной документации. Ответственность за производство готовых лекарственных средств необходимого качества возлагается на руководящий персонал и персонал, занятый на всех стадиях производства и контроля, что должно быть определено и зафиксировано в соответствующих нормативных документах предприятия.

## **2.2. “Правила правильного производства (GMP)”**

2.2.1. Настоящий стандарт является составной частью системы обеспечения качества, гарантирующей, что производство и контроль осуществляются на предприятии согласно требованиям соответствующей документации. Правила позволяют свести к минимуму риск производственных ошибок, которые не могут быть устранены или предотвращены только посредством контроля качества готового продукта. Наиболее часто встречаются ошибки двух типов:

-перекрестная контаминация;

-смешивание и/или перепутывание готовых продуктов.

2.2.2. Правила предусматривают:

-четкую регламентацию всех производственных процессов и конт-

роля процесса для подтверждения его пригодности для выпуска готовых лекарственных средств требуемого качества;

- проведение валидации всех стадий производства, которые могут оказывать влияние на качество продуктов и всех существенных изменений в нем;

- обеспеченность производства должным образом обученным и квалифицированным персоналом, необходимыми помещениями, соответствующим оборудованием и обслуживанием, сырьем, вспомогательными, упаковочными и маркировочными материалами необходимого качества, а также хранение сырья и материалов в соответствующих условиях и надлежащая транспортировка;

- наличие написанных четко и однозначно технологических регламентов и инструкций для каждого конкретного производства;

- обучение персонала надлежащему выполнению технологических операций;

- регистрацию всех этапов производства, подтверждающую, что все требуемые по регламенту операции были выполнены, а полученные продукты по количеству и качеству соответствуют установленным требованиям. Все отклонения должны быть тщательно зарегистрированы и изучены;

- хранение текущей производственной документации (отчетов о серии, маршрутных карт и др.), включая документацию по реализации готового продукта, что делает возможным в течение определенного времени проследить прохождение каждой серии продукции, в доступной форме в определенном месте;

- хранение и реализацию готового продукта таким образом, чтобы свести к минимуму возможность риска снижения качества;

- порядок возврата при необходимости любой серии готового лекарственного средства на стадии продажи или поставки с последующим анализом причин нарушения его качества и для предупреждения повторения выявленных недостатков.

### ***2.3. Контроль качества***

2.3.1. Контроль качества - это часть Правил, посвященная отбору проб, проведению испытаний и выдаче соответствующих документов, гарантирующих, что все необходимые испытания действительно были проведены; что в производстве были использованы сырье, вспомогательные, упаковочные и маркировочные материалы требуемого качества и что готовый продукт был реализован только в том случае, если его качество отвечало требованиям соответствующей нормативной документации.

2.3.2. Каждое предприятие-производитель должно иметь отдел контроля качества (ОКК). ОКК является самостоятельным и независимым структурным подразделением фармацевтического предприятия и возглавляется квалифицированным специалистом с достаточным стажем рабо-



ты. В своей работе ОКК руководствуется государственными и отраслевыми документами, регламентирующими его деятельность.

2.3.3. Система контроля качества (объекты контроля, контрольные операции и их последовательность, техническое оснащение, методы, средства механизации, автоматизации и компьютеризации контрольных операций) являются неотъемлемой частью производственного процесса.

2.3.4. Основными требованиями, предъявляемыми к ОКК, являются следующие:

- наличие высококвалифицированного персонала; оснащение полным набором необходимого современного лабораторного оборудования, контрольно-измерительных приборов и реактивов; наличие необходимой утвержденной нормативной документации, а также аналитических методик и/или инструкций по проведению постадийного контроля процесса производства;

- проведение отбора проб (сотрудниками ОКК или в их присутствии) исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готового продукта в соответствии с утвержденными инструкциями;

- осуществление входного контроля исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готового продукта по соответствующей нормативной документации;

- осуществление контроля за соответствием их установленным требованиям при передаче из помещений для хранения в производство и из цеха в цех и/или на склад;

- валидация методов проведения анализов;

- осуществление контроля качества готового продукта и наблюдение за стабильностью препаратов при хранении в течение одного года после окончания установленных сроков годности, но не менее трех лет;

- участие в планировании, организации и проведении постадийного контроля процесса производства (совместно с работниками цеховых лабораторий, цехов и/или отделов);

- регистрация всех проведенных во время изготовления серии готового лекарственного средства анализов и полученных результатов, в том числе результатов проведения постадийного контроля процесса производства. Любое отклонение должно быть зарегистрировано и тщательно проанализировано;

- хранение достаточного количества образцов исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, лекарственных веществ и готовых лекарственных средств для обеспечения возможности проверки ОКК или органами государственного контроля во время хранения. Образцы каждой серии готового продукта в окончательной упаковке должны храниться в рекомендованных условиях в течение одного года после окончания срока годности готового продукта, но не менее трех лет. Образцы активных исходных веществ должны храниться

в течение одного года после истечения срока годности лекарственного средства, в состав которого они входят, но не менее трех лет. Вспомогательные вещества (кроме растворителей, газов и воды) должны храниться минимально три года;

-хранение паспортов на все изготовленные серии лекарственных веществ или готовых лекарственных средств; копии результатов анализов исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, лекарственных веществ, готовых лекарственных средств и поэтапного контроля процесса производства в течение одного года после окончания срока годности готового продукта, но не менее трех лет.

### **3. Персонал**

#### ***3.1. Общие положения***

3.1.1. На предприятии должно быть необходимое количество персонала, имеющего соответствующее образование и способного выполнять производственные операции или операции по контролю качества, что является одним из условий создания и поддержания на должном уровне системы обеспечения качества. Весь персонал должен быть заинтересован в получении готового продукта высокого качества.

3.1.2. В должностных инструкциях предприятия должны быть отражены производственные задачи (права и обязанности) всех сотрудников, в том числе руководящего персонала, и области их ответственности.

3.1.3. Каждый сотрудник ознакомлен с основными положениями настоящих Правил, непосредственно относящимися к его производственной деятельности. В начале и в течение дальнейшей работы каждый сотрудник проходит курс обучения основам Правил, включающий в себя также необходимые знания по гигиене.

#### ***3.2. Руководящий персонал***

3.2.1. Руководитель предприятия, как правило, имеет образование и практический опыт, связанные с производством лекарственных средств. В тесном контакте с ним работают независимые друг от друга специалисты, отвечающие за вопросы организации производства, контроля качества продукции, реализации продукции и другие ответственные специалисты.

На руководящих постах, как правило, должны работать сотрудники, занятые полный рабочий день.

3.2.2. Руководители всех уровней имеют полномочия, необходимые для выполнения своих обязанностей. Функции руководителей оговариваются в соответствующих должностных инструкциях во избежание неопределенностей или дублирования в работе.

На крупных предприятиях может оказаться необходимой передача

некоторых функций руководящего персонала другим специалистам, но с сохранением за первыми ответственности за производство или качество готового продукта.

3.2.3. В обязанности руководителя производства, как правило, входят:

- организация производства в соответствии с требованиями технологической документации и “Правил...” для получения готового продукта надлежащего качества;

- утверждение производственных инструкций, включая инструкции по проведению постадийного контроля процесса производства, и обеспечение их точного соблюдения;

- обеспечение правильного ведения текущей производственной документации (отчетов о серии, маршрутных карт и др.) и утверждение их ответственными сотрудниками перед передачей в отдел контроля качества;

- осуществление контроля за состоянием производственных помещений, оборудования и его техническим обслуживанием;

- обеспечение проведения валидации технологического оборудования, производственного процесса и калибровки контрольно-измерительных приборов, хранения оригиналов документации и отчетов в доступной форме в определенном месте;

- контроль за проведением обучения персонала по утвержденным программам как в начале, так и в ходе дальнейшей работы на предприятии;

- обеспечение соблюдения персоналом правил техники безопасности.

3.2.4. В обязанности руководителя отдела контроля качества, как правило, входят:

- выдача разрешения на использование в производстве исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов и полупродуктов, а также разрешение на реализацию готового продукта;

- обеспечение составления и утверждение методик и/или инструкций по отбору проб, проведению анализов сырья и материалов, полупродуктов и готового продукта, инструкций по оценке и контролю условий производства и других документов, непосредственно связанных с контролем качества готового продукта;

- оценка производственной документации на серию продукта (отчетов о серии, маршрутных карт и др.);

- обеспечение проведения всех необходимых контрольных испытаний (анализов);

- осуществление контроля за состоянием помещений отдела, оборудованием, контрольно-измерительными приборами и их техническим обслуживанием;

- обеспечение проведения необходимого процесса валидации, вклю-

чая валидацию аналитических методов, и калибровки контрольно-измерительных приборов;

-утверждение программ обучения персонала предприятия, в том числе отдела контроля качества, и контроль за проведением обучения как в начале, так и в ходе дальнейшей работы.

Кроме того, руководитель ОКК может выполнять функции Уполномоченного лица при экспорте лекарственных средств.

3.2.5. Руководитель производства и руководитель отдела контроля качества, кроме того, совместно отвечают за:

- контроль за соблюдением требований Правил;
- составление и утверждение технологических регламентов и другой текущей производственной документации, включая дополнения и изменения к ним;
- контроль за соблюдением на производстве соответствующих санитарно-гигиенических условий;
- проведение самоинспекции.

### ***3.3. Обучение персонала***

3.3.1. На каждом предприятии в соответствии с письменной программой проводится обучение всех сотрудников, работающих непосредственно на производстве или в контрольных лабораториях, включая лиц, занимающихся техническими вопросами, обслуживанием оборудования, уборкой помещений.

Обучению подлежит также персонал, деятельность которого может повлиять на качество готовых продуктов, например, персонал, работающий в помещениях для хранения (на складах) исходного сырья и готовых продуктов.

3.3.2. Вновь поступающие на работу проходят подготовку по специальности, включая ознакомление с настоящими Правилами. Периодически персонал проходит переподготовку. На предприятии хранится документация, содержащая сведения о прохождении обучения каждым сотрудником в течение всего времени его работы на предприятии.

3.3.3. Периодически следует проводить оценку эффективности программы обучения персонала для ее уточнения или изменения.

3.3.4. Персонал, работающий в особо опасных для здоровья помещениях с высокоактивными, токсичными, летучими, сенсibiliзирующими веществами, а также с инъекционными препаратами, проходит дополнительную подготовку по специальной программе.

3.3.5. Людей, не прошедших специальную подготовку, не следует допускать в производственные помещения. В отдельных случаях, если это необходимо, они должны быть проинструктированы заранее о правилах поведения на производстве.

3.3.6. Особое внимание уделяется подготовке персонала, работающего в “чистых” помещениях. Персонал должен обладать знаниями и

опытом, необходимыми для производства стерильных лекарственных средств, в том числе знаниями по гигиене и основам микробиологии.

### ***3.4. Личная гигиена персонала***

3.4.1. На каждом фармацевтическом предприятии имеется подробная программа по гигиене, включающая правила соблюдения персоналом личной гигиены, правила гигиены труда и правила использования и ношения технологической одежды. Эти правила должны быть понятны каждому сотруднику и точно соблюдаться.

3.4.2. В соответствии с пунктом 1 статьи 34 Федерального закона "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" от 30.03.99 № 52-ФЗ (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999 год, № 14, ст.1650) персонал при выполнении своих трудовых обязанностей проходит предварительные при поступлении на работу и периодические медицинские осмотры.

3.4.3. К работе, связанной с изготовлением, контролем или хранением лекарственных средств, не допускаются носители патогенной микрофлоры и люди, страдающие аллергическими и кожными заболеваниями. Временно, до нормализации состояния здоровья, к работе не допускаются больные инфекционными заболеваниями или сотрудники, имеющие повреждения кожи различной степени.

3.4.4. Персонал, занятый в процессе производства лекарственных средств, соблюдает инструкции, регламентирующие состояние здоровья и требования личной гигиены.

3.4.5. Персонал ставит в известность своего руководителя о любых недомоганиях (кожные, острые респираторные и другие заболевания), способных оказать нежелательное воздействие на качество лекарственных средств.

3.4.6. Персонал не должен прикасаться руками к исходному сырью, вспомогательным материалам, материалам первичной упаковки, полупродуктам и, кроме того, к некоторым частям оборудования, если это не предусмотрено действующей технологической документацией.

3.4.7. Запрещается принимать пищу, пить, курить, а также хранить еду, курительные материалы и личные лекарства в производственных помещениях и на складах.

3.4.8. Все люди, входящие в производственные помещения, независимо от того, временно или постоянно они работают, а также посетители и инспектора должны строго соблюдать правила личной гигиены, включая ношение защитной одежды.

### ***3.5. Одежда***

3.5.1. Каждый человек, входящий в производственные помещения, одет в специальную одежду, соответствующую выполняемым им производственным операциям.

3.5.2. При работе в производственных помещениях различных классов чистоты (таблица) должна использоваться пригодная для этих целей технологическая одежда.

В помещениях класса чистоты D следует использовать комбинезон, куртку и брюки или халат; шапочку или косынку из хлопчатобумажных или льняных тканей; соответствующую обувь или бахилы, одеваемые сверху на обувь (переходная одежда).

В помещениях класса чистоты C следует использовать комбинезон или куртку и брюки (рукава должны быть собраны на запястьях, воротник должен быть выполнен в виде высокой стойки); шапочку или косынку; соответствующую обувь или бахилы, а при необходимости маску.

В помещениях классов чистоты A и B и в зоне A следует использовать комбинезон с воротником-стойкой, стянутый на поясе, с манжетами, плотно облегающими кисти рук, и с зашивками, плотно облегающими щиколотки ног. Фабричные кромки должны быть заделаны, а швы обработаны. На комбинезоне не должно быть лишних складок, внутренних и наружных карманов. Головной убор должен иметь форму шлема-капюшона, полностью закрывающего волосы, нос, рот и подбородок. Работа должна проводиться в стерильных перчатках из резины или эластичных полимеров, а также в простерилизованной или продезинфицированной обуви. Сверху на обувь должны быть надеты бахилы, полностью закрывающие ступню. Нижняя часть брюк должна быть заправлена в бахилы, а рукава комбинезона – в перчатки.

Ни одна часть тела или нижнего белья не должна быть открыта.

Одежда должна быть удобной для работы и пригнанной по фигуре.

3.5.3. Технологическая одежда для работы в помещениях классов чистоты A, B, C и D при производстве стерильных лекарственных средств должна быть изготовлена из материала, отвечающего гигиеническим требованиям и обладающего минимальным ворсоотделением.

3.5.4. Технологическая одежда может быть однократного и многократного использования.

В отдельных случаях при производстве нестерильных лекарственных средств в помещениях класса чистоты C каждому вновь входящему или возвращающемуся в эти помещения следует выдавать стерильный комплект технологической одежды однократного или многократного использования. При входе или возвращении в помещения класса чистоты D допускается использование свежевystиранного комплекта технологической одежды.

При производстве стерильных лекарственных средств каждому вновь входящему в помещения класса чистоты B, C или D или возвращающемуся в помещения классов чистоты B и C следует выдавать новый стерильный комплект технологической одежды однократного использования или стерильный комплект технологической одежды многократного использования. При возвращении в помещения класса чистоты D до-

пускается использование того же комплекта технологической одежды.

3.5.5. Технологическую одежду необходимо стирать или чистить таким образом, чтобы она не подверглась дополнительному загрязнению. Должен быть предусмотрен периодический контроль ткани на ворсоотделение. Желательно на каждом предприятии иметь специализированную прачечную или отдельную машину для стирки (чистки) такой одежды.

3.5.6. Чистая или стерильная одежда должна храниться в условиях, предотвращающих ее загрязнение.

3.5.7. Передача технологической одежды в помещения подготовки персонала должна осуществляться, как правило, через воздушный шлюз.

3.5.8. Перчатки и руки во время работы следует регулярно обрабатывать дезинфицирующими средствами.

### ***3.6. Условия работы персонала “чистых” помещений***

3.6.1. Персонал, работающий в “чистых” помещениях:

- ограничивает вход в “чистые” помещения и выход из них в соответствии со специально разработанными инструкциями;

- осуществляет производственный процесс минимально необходимым количеством персонала. Инспекционные и контрольные процедуры, в основном, следует проводить за пределами “чистых” зон;

- ограничивает перемещения персонала в помещениях классов чистоты В и С; избегает резких движений в рабочей зоне;

- не располагается между источником воздушного потока и рабочей зоной во избежание изменения направления потока воздуха;

- не наклоняется над открытым продуктом или открытыми емкостями и не прикасается к ним;

- не поднимает и не использует предметы, упавшие на пол во время работы;

- перед входом в “чистое” помещение (в помещении подготовки персонала) снимает все украшения и удаляет косметику, включая лак для ногтей, и осуществляет следующие процедуры: принять душ (при необходимости), вымыть руки, обработать руки дезинфицирующими средствами и надеть стерильную технологическую одежду и обувь;

- избегает разговоров на посторонние темы. Все устное общение с людьми, находящимися вне производственных помещений, происходит через переговорное устройство;

- сообщает обо всех нарушениях, а также неблагоприятных изменениях санитарно-гигиенического режима или климатических параметров своему руководству.

## **4. Здания и помещения**

### **4.1. Общие положения**

Здания и помещения должны быть расположены, спроектированы, построены и должны содержаться таким образом, чтобы они были пригодны для проведения соответствующих производственных операций, а также позволяли исключить возможность возникновения производственных ошибок. Подготовка помещений к работе и содержание их должны позволять устранять отрицательные воздействия на качество готового продукта: перекрестную контаминацию, скопление пыли и других загрязнений.

Использование помещений производства лекарственных средств для производства пестицидов и гербицидов запрещается.

### **4.2. Конструктивные особенности**

4.2.1. Фармацевтическое предприятие должно располагаться вне пределов жилых зон и на достаточном расстоянии от производств, отрицательно влияющих на качество продукции.

4.2.2. Фармацевтическое предприятие должно располагаться в одном или нескольких производственных зданиях, размер, конструкция и расположение которых обеспечивают рациональное осуществление необходимого процесса производства.

4.2.3. Производственные здания, сооружения и помещения следует проектировать в соответствии с действующими строительными нормами и правилами, требованиями Инструкции по строительному проектированию предприятий медицинской промышленности и настоящего документа.

4.2.4. Производственные здания должны быть спроектированы и построены таким образом, чтобы свести к минимуму запыление, загрязнение и исключить проникновение в них насекомых и животных.

4.2.5. Планировка производственных зданий должна обеспечивать:

- поточность процесса с кратчайшими расстояниями между технологически связанными помещениями;

- исключение взаимопересечения путей следования персонала и технологических потоков и персонала;

- максимальную группировку помещений с одинаковой степенью чистоты;

- рациональное размещение оборудования и материалов для предотвращения смешивания различных видов и серий исходного сырья, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готовых лекарственных средств;

- полное соблюдение условий санитарно-гигиенического режима;

- исключение использования производственных помещений, помещений для хранения (складов) и санитарно-бытовых помещений для прохода персонала, не работающего в них;



-защиту исходного сырья, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готовых лекарственных средств от загрязнений при их перемещении внутри зданий и из одного здания в другое;

-соблюдение норм и правил техники безопасности и пожарной безопасности;

-использование отдельных помещений при производстве пенициллиновых антибиотиков, отличающихся высокой аллергенностью, для предотвращения перекрестной контаминации ими других групп лекарственных средств;

-использование отдельных помещений при производстве высокоактивных, токсичных, летучих или сенсибилизирующих веществ. Для этих продуктов в исключительных случаях может использоваться принцип совмещенного производства при условии, что будут предприняты специальные меры безопасности.

#### 4.2.6. В зданиях должны иметься:

-системы электроснабжения, освещения, вентиляции, водопровода и канализации, удаления отходов производства и другие, необходимые для обеспечения чистоты помещений, оборудования и готового продукта;

-установки кондиционирования, необходимые для поддержания в помещениях температуры и относительной влажности воздуха, требуемых для сохранения качества лекарственных средств во время их производства и хранения, для обеспечения гигиенических требований к персоналу, надлежащей эксплуатации и четкости работы используемого оборудования;

-чистые и удобные санитарно-бытовые помещения, расположенные вблизи производственных помещений.

4.2.7. Помещения (включая производственные, для хранения и санитарно-бытовые) должны быть объединены в функционально-технологические блоки, при необходимости, с автономными системами инженерного обеспечения.

4.2.8. Все производственные помещения классифицируются по степени загрязненности воздуха механическими частицами и микроорганизмами. Классы чистоты помещений или зон устанавливаются в зависимости от требований технологических процессов (приложение А 1).

При производстве стерильных лекарственных средств предусматривается классификация “чистых” помещений и/или зон по допустимому содержанию механических частиц в воздухе при двух состояниях -оснащенном и функционирующем, а также по допустимому содержанию колониеобразующих микроорганизмов в воздухе в функционирующем состоянии. Под оснащенным состоянием подразумевается, что все системы “чистого” помещения полностью готовы к работе, технологическое оборудование установлено и работоспособно, однако, персонал в рабочей зоне отсутствует. Под функционирующим состоянием подразуме-

вается, что все системы “чистого” помещения и технологическое оборудование находятся в рабочем состоянии в режимах, соответствующих требованиям регламента, а также в присутствии необходимого количества персонала, выполняющего свои производственные функции.

4.2.9. Не допускается примыкание помещений классов чистоты В, С и D к наружным ограждающим конструкциям (стены помещений категорий А и В по противопожарным нормам не должны быть капитальными). Помещения более высокого класса чистоты необходимо располагать внутри помещений более низкого класса.

4.2.10. Помещения классов чистоты В, С и D запрещается располагать в подвале или в цокольном этаже.

4.2.11. Помещения для производства и контроля качества лекарственных средств:

- должны использоваться строго по назначению;

- должны быть достаточно просторными и оборудованы таким образом, чтобы свести к минимуму риск смешения различных лекарственных средств и их компонентов, перекрестное загрязнение, пропуск одной стадии в процессе изготовления лекарственных средств и контроля их качества;

- должны иметь гладкие внутренние поверхности (стены, полы, потолки, двери) с минимальным количеством выступающих частей и ниш, должны быть непроницаемы для жидкостей и легко доступными для мытья и обработки дезинфицирующими средствами. Материалы, применяемые при отделке производственных помещений, должны быть непылящими, легко моющимися, негорючими и устойчивыми к воздействию дезинфицирующих средств;

- трубопроводы, осветительные элементы, вентиляционные отверстия и т.д. должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы их можно было легко мыть и обрабатывать дезинфицирующими средствами. Для проведения технического обслуживания доступ к ним должен осуществляться, по возможности, вне производственных помещений;

- должны содержаться в безупречной чистоте, подвергаясь обязательной ежедневной, а также генеральной уборке и периодическому ремонту согласно соответствующим письменным инструкциям. В этих помещениях должен регулярно проводиться контроль за санитарно-гигиеническим состоянием во время работы и в состоянии покоя, чтобы гарантировать соответствие контролируемых параметров нормам, установленным в соответствующих инструкциях предприятия;

- могут подвергаться УФ-облучению для обеззараживания воздуха с помощью стационарных или переносных облучателей (в присутствии и в отсутствии людей);

- должны содержать минимально необходимое для ведения производственного процесса количество оборудования и мебели;

-должны иметь освещение, температурный режим, влажность воздуха и вентиляцию, не оказывающие прямого или косвенного отрицательного воздействия на качество готовых продуктов во время их производства, а также на функционирование оборудования и здоровье персонала;

-должны иметь локальное оборудование, удаляющее пыль в местах ее образования (во время отбора проб, взвешивания, смешивания и т.п.).

4.2.12. К помещениям для изготовления стерильных лекарственных средств предъявляются следующие дополнительные требования:

-следует избегать использования деревянных поверхностей. Использование неокрашенных деревянных поверхностей недопустимо;

-стыки между стенами, полами и потолками должны иметь закругленную форму;

-подвесные потолки должны быть тщательно загерметизированы для предотвращения выделения грязи из пространства над ними;

-для обеспечения надежной герметизации стыков всех конструктивных элементов должны применяться не выделяющие пыли упругие прокладки и строительные герметики;

-в помещениях классов чистоты В и С должны отсутствовать открытые коммуникации (за исключением природного газа) и воздуховоды (как правило, они нежелательны и в помещениях класса чистоты D);

-давление в них должно быть выше, чем в близлежащих помещениях (см.п.4.3.2.);

-использование раковин и сливных труб в помещениях классов чистоты В и С следует исключить, в помещениях класса чистоты D - желательно исключить. Если же это невозможно, сливные трубы должны быть легко доступны для мытья и обработки, снабжены устройствами для предотвращения обратного потока жидкости;

-фильтры тонкой очистки воздуха должны быть тщательно загерметизированы и расположены в месте подачи воздуха в "чистое" помещение или как можно ближе к нему;

-не допускается использование скользящих дверей;

-для передачи готового продукта из помещений более высокого класса чистоты в помещения более низкого класса чистоты допускается использование транспортеров, проходящих сквозь стены. Использование транспортеров для передачи в обратном направлении недопустимо;

-между помещениями различных классов чистоты должны иметься электромеханические или иные переговорные устройства;

-вход персонала и передача материалов в "чистые" помещения должны осуществляться через воздушные шлюзы, которые обеспечиваются подачей приточного, как правило, стерильного воздуха по схеме "сверху-вниз". Одновременное открывание более чем одной двери в шлюзе должно предупреждаться системой блокировки или посредством системы визуальной и/или звуковой предупредительной сигнализации; двери должны быть самозакрывающимися с уплотненным притвором.

#### 4.2.13. Помещения для упаковки лекарственных средств должны:

- быть достаточно просторными, чтобы можно было правильно организовать технологические операции и не загромождать проходы для перемещения материалов;

- иметь оборудование, расположенное таким образом, чтобы устранить опасность смешивания продуктов, особенно на различных этапах упаковки лекарственных средств, а также упаковочных материалов;

- иметь освещение, температурный режим, влажность воздуха и вентиляцию, не оказывающие отрицательного воздействия на качество продукта во время упаковки, а также на функционирование оборудования.

#### 4.2.14. Помещения для хранения (склады) должны:

- быть достаточно просторными для проведения растаривания и обеспечения упорядоченного и раздельного хранения исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов, готовых лекарственных средств, находящихся на карантине, разрешенных к реализации и/или забракованных;

- обеспечивать надежную защиту от хищений и случайного или злоумышленного загрязнения или заражения;

- отвечать действующим правилам хранения и обращения с воспламеняющимися и взрывчатыми продуктами производства, токсичными и наркотическими веществами;

- быть чистыми, сухими и иметь необходимые освещение, вентиляцию, температуру и влажность воздуха.

Отбор проб для проведения контроля следует осуществлять в установленном порядке в специальных помещениях, оборудованных при необходимости установками ламинарного потока стерильного воздуха.

Взвешивание исходного сырья и вспомогательных материалов для проведения производственного процесса и взвешивание для оценки практического выхода готового продукта следует выполнять в установленном порядке в отдельном помещении, находящемся в производственной зоне или в зоне хранения и предназначенном специально для этих целей.

При приемке и отправке следует обеспечить условия защиты продуктов и материалов от воздействия неблагоприятных климатических условий.

Вход в помещения хранения разрешается только персоналу, имеющему соответствующие полномочия.

#### 4.2.15. Состав санитарно-бытовых помещений определяется характером производственных процессов.

Для хранения одежды различных видов (уличной и специальной одежды - переходной и технологической) предусматриваются гардеробные. Гардеробные для хранения уличной и переходной одежды должны располагаться при входе в здание. Технологическая одежда должна храниться в специальных гардеробных.

Душевые, помещения для мытья рук и туалеты должны быть изолированы от производственных помещений и помещений для хранения.

Помещения для приема пищи и отдыха должны быть изолированы от других помещений.

4.2.16. Для подготовки персонала должно быть создано необходимое количество помещений классов чистоты С и D (отдельно для каждого пола) с надлежащей вентиляцией и соответствующим оборудованием. Вторая гардеробная и вторая умывальная должны иметь в оснащении состоянии тот же класс чистоты, что и помещение, в которое они ведут.

Помещения для подготовки персонала должны быть сконструированы и использоваться таким образом, чтобы обеспечить разделение различных этапов переодевания и тем самым свести к минимуму возможность загрязнения технологической одежды микроорганизмами и механическими частицами. В эти помещения можно входить лишь в чистой переходной одежде и сменной обуви.

Помещения для подготовки персонала должны располагаться вне зоны производства лекарственных средств, особенно при производстве стерильной продукции, непосредственно примыкая к производственным “чистым” помещениям.

Помещения должны быть оборудованы умывальниками с холодной и горячей водой. Для сушки рук могут быть использованы стерильные полотенца однократного или многократного использования или воздушные сушилки. Кроме того, в помещениях должны находиться закрывающиеся емкости для использованной технологической одежды, а также моющие и дезинфицирующие средства для мытья и обработки рук.

Цеха и лаборатории отдела контроля качества должны быть дополнительно обеспечены аварийными душами, раковинами самопомощи или устройствами для промывки глаз.

4.2.17. Механические мастерские должны быть в максимальной степени отделены от помещений для производства и хранения. Если какие-либо приспособления (оборудование, приборы) и инструменты необходимы для работы непосредственно в производственных помещениях или в помещениях для хранения, их следует хранить в специально предназначенных для этих целей отдельных помещениях или шкафах.

### **4.3. Отопление. Вентиляция. Кондиционирование**

4.3.1. Отопление, вентиляцию и кондиционирование в производственных зданиях следует проектировать в соответствии с действующими строительными нормами и правилами, требованиями Инструкции по строительному проектированию предприятий медицинской промышленности и настоящего документа.

4.3.2. Производственные помещения должны иметь эффективную систему приточной и вытяжной вентиляции с контролирующим воздушный поток оборудованием и приборами для измерения температу-

ры, влажности, эффективности фильтрации и перепада давления на фильтрах.

Производительность приточных систем вентиляции и кондиционирования воздуха следует определять, исходя из условий обеспечения требуемых параметров воздуха в рабочей зоне с учетом принятой схемы организации воздухообмена и класса чистоты помещения.

Воздухозаборные устройства приточной вентиляции следует располагать в местах с максимальной чистотой воздуха с учетом направлений господствующих ветров.

Очистка приточного воздуха, подаваемого в помещения классов чистоты В и С, должна быть по крайней мере трехступенчатой.

Очистка приточного воздуха, подаваемого в помещения класса чистоты D, может быть двухступенчатой.

Системы подготовки вентиляционного воздуха должны обеспечивать его чистоту в "чистых" помещениях в соответствии с таблицей и поддерживать положительный перепад давления по отношению к окружающим помещениям более низкого класса чистоты. Соседние помещения разных классов чистоты должны иметь перепад давления, как правило, 10-15 Па.

Внутренние и наружные поверхности фильтрокамер и воздухопроводов вентиляционных установок "чистых" помещений должны иметь покрытие, допускающее их обработку дезинфицирующим раствором.

Необходимо регулярно проводить оценку эффективности работы воздушных фильтров с помощью контроля запыленности воздуха и DOP-теста (испытание на герметичность и утечку). Замена или герметизация фильтрующего оборудования должна проводиться строго по показаниям приборов в соответствии с нормативными требованиями. Сроки замены должны определяться при увеличении сопротивления потоку воздуха вдвое по сравнению с исходной нормативной величиной, что свидетельствует о снижении производительности фильтра или о возможности повреждения.

Системы воздухообеспечения в помещениях производства пенициллиновых антибиотиков должны быть полностью изолированы от воздушных систем производства других лекарственных средств.

4.3.3. Производительность систем вытяжной вентиляции должна составлять 80-90% от производительности систем приточной вентиляции для обеспечения требуемого подпора воздуха в "чистых" помещениях.

Очистка вытяжного воздуха должна осуществляться через фильтры тонкой очистки для защиты окружающей среды от возможных вредных выбросов из производственных помещений.

4.3.4. При производстве стерильных лекарственных средств в зависимости от потребности производства возможно создание с помощью специального оборудования горизонтальных или вертикальных ламинарных потоков во всем помещении или в отдельных локальных зонах для защиты наиболее ответственных участков или операций.

На “чистом” участке или в “чистом” помещении с вертикальным ламинарным потоком фильтры приточной вентиляции должны располагаться в потолке, а отверстия вытяжной вентиляции - в полу или нижней части стен. В “чистом” помещении или на “чистом” участке с горизонтальным ламинарным потоком фильтры приточной и отверстия вытяжной вентиляции должны располагаться на всей поверхности противоположных стен.

4.3.5. “Чистые” камеры должны отвечать следующим требованиям:

- направляющие потоки панели, колпак и рабочие поверхности должны быть изготовлены из гладкого и прочного материала;

- фильтры предварительной очистки должны быть одноразовыми или из материала, позволяющего тщательно очищать их и использовать вновь;

- конечная фильтрация должна осуществляться через предварительно испытанные и герметично установленные фильтры тонкой очистки;

- скорость ламинарного потока должна быть в пределах  $0,45 \text{ м/с} \pm 20\%$ .

Работа установок ламинарного потока стерильного воздуха должна постоянно контролироваться согласно соответствующей инструкции и графику проверок.

4.3.6. При необходимости производственные помещения должны быть оборудованы системой кондиционирования приточного воздуха, которая должна:

- обеспечивать соответствующую степень очистки воздуха от механических частиц и микроорганизмов;

- автоматически регулировать климатические параметры (температуру и относительную влажность воздуха) для создания наиболее благоприятных условий для технологического процесса и обслуживающего персонала;

- иметь высокую аэродинамическую устойчивость для поддержания оптимального распределения давления и других параметров воздуха в здании и его отдельных помещениях;

- исключить возникновение статического электричества и связанного с ним накопления пыли;

- характеризоваться низким уровнем шума во время работы;

- конструироваться с использованием материалов и антикоррозийных покрытий, стойких к дезинфицирующим средствам, и непьющих.

4.3.7. Каждое здание должно иметь систему обеспечения сжатым воздухом, а при необходимости - азотом или другим инертным газом, а также технологическую систему распределения их по всем помещениям, где это необходимо.

Воздух, подаваемый от компрессоров без масла, не должен иметь примесей или паров масла.

Для предотвращения конденсации водяного пара в трубопроводах сжатый воздух и азот должны быть обезвожены.

#### **4.4. Освещение**

4.4.1. Электроснабжение и электрическое освещение производственных зданий следует проектировать в соответствии со строительными нормами и правилами и другими действующими нормативными документами.

4.4.2. Все производственные, санитарно-бытовые помещения и помещения для хранения, а особенно те, где осуществляется визуальный контроль, должны быть обеспечены надлежащим освещением с интенсивностью света, достаточной для создания нормальных условий труда.

4.4.3. В “чистых” помещениях осветительные приборы должны:

- иметь конструкцию, не допускающую накопление пыли и облегчающую уборку;

- быть закрытыми, что необходимо для предотвращения разброса осколков в случае поломки.

#### **4.5. Водоснабжение. Канализация. Сточные воды**

4.5.1. Проектирование систем внутреннего водоснабжения, канализации и внутренних водостоков в производственных зданиях следует выполнять в соответствии со строительными нормами и правилами, другими действующими нормативными документами и настоящим документом.

4.5.2. В системе водоснабжения в трубопроводы при необходимости ставятся фильтры.

4.5.3. В местах пересечения различных систем должно использоваться устройство, предотвращающее обратный поток жидкостей.

4.5.4. Трубопроводы системы водоснабжения и подачи газов должны:

- быть изготовлены из нержавеющей стали или других коррозионностойких материалов с учетом возможности их стерилизации паром;

- быть четко промаркированы с указанием их содержимого, а в случае необходимости, кроме того, направления движения потока;

- иметь надежные соединения или соединительные устройства (переходники, адапторы), особенно для некоторых газов и жидкостей.

Трубопроводы системы водоснабжения, кроме того, должны:

- иметь наклон вниз для полного стекания жидкости;

- не содержать участков, в которых может застаиваться вода (У-образные изгибы, “тупики”, плохо сконструированные вентили).

4.5.5. Для мойки материалов первичной упаковки и оборудования должна использоваться питьевая вода или вода очищенная.

4.5.6. Для приготовления нестерильных лекарственных средств, последнего ополаскивания материалов первичной упаковки, оборудования и поверхностей, контактирующих с нестерильными лекарственными средствами и полупродуктами, должна использоваться вода очищенная.



4.5.7. Для приготовления стерильных лекарственных средств, последнего ополаскивания материалов первичной упаковки, оборудования и поверхностей, контактирующих со стерильными лекарственными средствами, должна использоваться вода для инъекций.

4.5.8. Оборудование, применяемое для получения воды очищенной и воды для инъекций, должно монтироваться и эксплуатироваться таким образом, чтобы обеспечить получение необходимого количества воды требуемого качества. Условия получения, хранения и распределения воды должны препятствовать росту микроорганизмов (преимущественно с помощью постоянной циркуляции при температуре не ниже 80°C).

4.5.9. Качество воды и подготовка оборудования для ее получения должны регулярно контролироваться в соответствии с инструкциями, в которых должны содержаться данные о допустимом уровне микробного загрязнения и о мерах, которые следует предпринимать при его превышении.

4.5.10. Системы для стока жидких отходов производства должны быть приспособлены для предотвращения обратного тока жидкостей. Места их прохождения должны быть оборудованы соответствующей вентиляцией.

4.5.11. Системы для стока жидких отходов по возможности должны быть выведены из "чистых" помещений. При невозможности вывода таких систем они должны иметь эффективное приспособление с воздуховодом для очистки, предотвращающее возможный выброс через это приспособление, и устройство для дезинфекции.

## **4.6. Санитария**

4.6.1. Производственные помещения следует содержать в соответствии с правилами санитарного режима в чистоте и надлежащем порядке. Не допускается разведение цветов, скопление мусора, появление насекомых-паразитов и грызунов.

4.6.2. Каждое предприятие должно иметь подробную программу проведения санитарных мероприятий, устанавливающую:

- перечень помещений и оборудования, подлежащих уборке и обработке, методы и периодичность их проведения;

- перечень инвентаря, материалов, моющих и дезинфицирующих средств, применяемых при уборке помещений и обработке оборудования;

- перечень сотрудников, непосредственно выполняющих уборку помещений и обработку оборудования и руководящих их проведением.

Эти инструкции постоянно доводят до сведения соответствующего персонала и включают в программу подготовки и повышения квалификации.

4.6.3. Необходимо выделить помещение для хранения моющих и

дезинфицирующих средств, инвентаря и материалов, применяемых при уборке помещений и обработке оборудования.

4.6.4. Необходимо чередование дезинфицирующих средств для предотвращения устойчивых форм микроорганизмов. Желательно использование спороцидных дезинфицирующих средств. Дезинфицирующие растворы должны быть стерильны. Во избежание роста микроорганизмов разбавленные растворы следует хранить ограниченное время в заранее вымытых емкостях. Частично заполненные емкости нельзя доливать свежереприготовленными растворами.

4.6.5. Следует регулярно проводить контроль по соответствующим инструкциям содержания механических частиц и/или микроорганизмов в воздухе классифицируемых производственных помещений и контроль степени микробной контаминации оборудования, поверхностей помещения, рук персонала и технологической одежды.

4.6.6. Работники, занятые в производстве лекарственных средств, соблюдают правила личной и производственной гигиены в соответствии с разделом 3 настоящего документа.

## **5. Оборудование**

### **5.1. Общие положения**

5.1.1. Оборудование, используемое для производства и контроля качества лекарственных средств, должно конструироваться и размещаться так, чтобы максимально облегчить его подготовку к работе, эксплуатацию и обслуживание.

5.1.2. Вид, размер и характеристики оборудования и контрольно-измерительных приборов должны соответствовать проводимым технологическим процессам.

5.1.3. Весы и измерительные приборы, используемые для изготовления лекарственных средств и контроля их качества, периодически должны подвергаться калибровке и поверке общепринятыми методами.

5.1.4. При производстве, упаковке, хранении, транспортировке и контроле качества продукции целесообразно использование компьютерной техники.

### **5.2. Конструкция оборудования**

5.2.1. К конструкции оборудования предъявляются следующие требования:

- поверхности оборудования, соприкасающиеся с исходным сырьем, полупродуктами или готовым продуктом, должны быть гладкими и изготовленными из нетоксичного, стойкого к коррозии материала, который не реагирует с используемым сырьем или материалами и выдерживает обработку дезинфицирующими средствами и/или стерилизацию;
- все детали оборудования, контактирующие с используемыми сы-

рьем, материалами и полупродуктами, должны быть съемными для облегчения их мойки, обработки дезинфицирующими средствами или стерилизации;

- оборудование не должно загрязняться материалами, используемыми для его эксплуатации (например, смазочными веществами) во избежание ухудшения качества и загрязнения готовых продуктов;

- все передающие устройства (транспортёры, цепные передачи, приводы трансмиссии) должны быть закрыты или отгорожены;

- бункеры, емкости и аналогичное оборудование должны быть закрыты.

### **5.3. Размещение оборудования**

5.3.1. Оборудование должно быть размещено таким образом, чтобы:

- оптимизировать потоки исходного сырья, материалов и свести к минимуму перемещение персонала;

- предотвратить возможность загрязнения лекарственных средств в процессе их производства;

- предотвратить риск смешивания разных продуктов или исключения какой-либо из стадий производственного процесса;

- облегчить мойку, обработку, эксплуатацию и обслуживание оборудования.

5.3.2. Неисправное оборудование должно быть удалено из производственных помещений и помещений отдела контроля качества или, в крайнем случае, должно быть отделено и четко соответствующим образом промаркировано до его удаления из помещения.

### **5.4. Подготовка к работе и эксплуатация оборудования**

5.4.1. Для каждого нового технологического процесса перед его внедрением в производство должна проводиться оценка монтажа и работоспособности оборудования. В случае замены или ремонта оборудования в соответствии с графиками проводится повторная валидация оборудования. Результаты ее проведения должны быть включены в отчет по валидации, а на каждую единицу оборудования должна быть помещена этикетка с указанием дат проведения последней валидации и повторной валидации.

5.4.2. Для облегчения надлежащей эксплуатации следует регулярно, в соответствии с графиками планово-профилактического ремонта, проводить осмотры оборудования, а при необходимости - текущий ремонт.

5.4.3. Подготовка оборудования к работе следует проводить согласно инструкциям по мойке и обработке дезинфицирующими средствами или по его стерилизации.

5.4.4. После обработки оборудования дезинфицирующими средства-

ми или стерилизации рабочих деталей необходимо проводить контроль качества подготовки оборудования к работе в соответствии с инструкциями. Результаты контроля качества подготовки оборудования к работе, а также результаты проведения профилактических осмотров оборудования и текущего ремонта должны быть зафиксированы в специальном журнале.

5.4.5. Оборудование, используемое для производства только одного вида лекарственного средства, должно очищаться таким образом, чтобы не допустить смешивания различных серий продукта.

Оборудование, используемое для производства лекарственных средств нескольких наименований, должно тщательно очищаться до полного отсутствия в промывных водах следов лекарственных веществ, входящих в состав ранее изготовленного лекарственного средства. Перед производством лекарственного средства последующего наименования оборудование должно при необходимости обрабатываться дезинфицирующими средствами или стерилизоваться.

Оборудование, используемое для производства пенициллиновых антибиотиков и высокоактивных, токсичных или летучих веществ, не должно применяться для производства других лекарственных средств во избежание перекрестной контаминации.

5.4.6. Приспособления и материалы, используемые для обработки производственного оборудования, должны выбираться и использоваться таким образом, чтобы они сами не являлись источником загрязнения.

### **5.5. Требования к оборудованию “чистых” помещений**

5.5.1. Оборудование, используемое для работы в “чистых” помещениях, по возможности должно быть сконструировано и размещено таким образом, чтобы его эксплуатацию, обслуживание и ремонт можно было проводить за пределами “чистых” помещений. После завершения работ помещения следует обработать дезинфицирующими средствами.

5.5.2. Оборудование, используемое для работы в асептических условиях, должно иметь регистрирующие устройства для контроля параметров процесса. Необходимо снабжение оборудования устройствами сигнализации, извещающими о неисправности.

## **6. Процесс производства**

### **6.1. Общие положения**

6.1.1. Основной целью фармацевтического производства является изготовление лекарственных веществ и готовых лекарственных средств. При этом используется исходное сырье и вспомогательные, упаковочные и маркировочные материалы.

6.1.2. Неотъемлемой частью системы обеспечения качества готовых продуктов является составленная надлежащим образом документация.

Она должна быть связана со всеми разделами настоящих Правил и отражать их основные требования.

6.1.3. Процесс производства должен осуществляться в строгом соответствии с технологическим регламентом, отражающим требования Правил, что обеспечивает получение готовых продуктов надлежащего качества.

## **6.2. Исходное сырье**

6.2.1. Фармацевтические предприятия должны иметь утвержденную в установленном порядке нормативную документацию на исходное сырье, в том числе стандарт предприятия.

6.2.2. На производстве должен быть утвержденный стандарт предприятия, который включает в себя:

- описание сырья с указанием его названия, условного обозначения и/или кода;
- ссылку на имеющуюся нормативную документацию;
- указание возможных поставщиков сырья, с которыми согласованы нормативная документация, объемы и сроки его поставок;
- инструкции по отбору проб и проведению входного контроля;
- требования к качеству, включая дополнительные, с учетом специфики производства;
- надлежащие условия хранения и меры предосторожности при обращении с сырьем;
- срок годности или дату, после которой требуется дополнительная проверка качества.

6.2.3. При получении серии сырья необходимо проверить совпадение сведений в бланке заказа, в накладной и на этикетках поставщика, отсутствие повреждения упаковки и ее чистоту, наличие документов, удостоверяющих качество сырья. Получение каждой серии сырья должно регистрироваться.

6.2.4. Если одновременно было поставлено несколько различных серий одного наименования сырья, каждую серию следует рассматривать отдельно в отношении отбора проб, проведения входного контроля по нормативной документации и выдачи разрешения на использование в производстве.

6.2.5. Полученное сырье подвергается входному контролю согласно действующей документации, для чего от каждой серии сырья отбирают средние пробы. Отбор проб должен проводиться в соответствии с письменной инструкцией в специально оборудованном помещении и с соблюдением условий, исключающих дополнительное загрязнение сырья или другое снижение качества. Желательно, чтобы отбор проб проводился одним уполномоченным сотрудником ОКК под контролем другого.

Любые отклонения от требований нормативной документации, в

том числе повреждения упаковки, которые могут повлиять на качество исходного сырья, должны быть зарегистрированы.

6.2.6. Полученное сырье должно быть снабжено этикеткой, содержащей следующую информацию:

- название продукта, условное обозначение и/или код;
- номер серии;
- срок годности или дату, после которой требуется дополнительная проверка качества.

При этом целесообразно использовать цветные этикетки. В процессе прохождения различных стадий контроля и в зависимости от его результатов (например, сырье разрешено к использованию или забраковано) этикетки заменяются.

6.2.7. Сырье должно храниться в помещениях для хранения, изолированных от основного производства. Для предотвращения смешивания и загрязнения сырья необходимо предусмотреть отдельные помещения или участки приема, хранения и выдачи.

При хранении должен быть обеспечен удобный доступ к сырью имеющего полномочия персонала.

6.2.8. При проведении работ с сырьем должны строго соблюдаться существующие нормы санитарии, гигиены и техники безопасности.

6.2.9. Сырье выдается в производство при соответствии его требованиям нормативной документации по разрешению отдела контроля качества. Выдача и баланс запаса сырья должны регистрироваться.

6.2.10. От каждой полученной серии сырья необходимо оставлять образцы в достаточном количестве на случай проведения повторных аналитических проверок и хранить в соответствии с п.2.3.3.

6.2.11. В первую очередь следует использовать имеющие соответствующее разрешение ОКК те серии сырья, которые поступили на предприятие раньше.

6.2.12. Взвешивание и/или отмеривание сырья для использования в производстве должно осуществляться уполномоченным персоналом цеха в соответствии с письменной инструкцией. Перед взвешиванием и/или отмериванием сырья необходимо убедиться, что оно разрешено для использования, а емкости для сырья чистые и соответствующим образом промаркированы. Взвешивание должен проводить один сотрудник под контролем другого.

6.2.13. Во избежание вторичной контаминации должно быть уделено внимание условиям доставки исходного сырья к производственному участку.

6.2.14. Все компоненты, входящие в состав нестерильных лекарственных средств, должны регулярно подвергаться проверке на микробную контаминацию.

6.2.15. Все компоненты, входящие в состав стерильных лекарственных средств, должны регулярно подвергаться проверке на стерильность

или микробную контаминацию и при необходимости на пирогенность. Допустимое количество микроорганизмов должно быть указано в стандартах предприятия на каждый вид сырья. При необходимости должно проводиться определение содержания механических включений в исходном сырье.

6.2.16. Забракованное сырье должно быть промаркировано и возвращено поставщику или уничтожено, что должно быть документально оформлено.

### **6.3. Материалы первичной упаковки**

6.3.1. Материалы первичной упаковки, используемые в производстве лекарственных средств, должны:

- обеспечивать защиту лекарственных средств от воздействия неблагоприятных условий внешней среды;
- предохранять от механических воздействий;
- быть удобными для повседневного пользования;
- быть эстетичными по внешнему виду.

6.3.2. Фармацевтические предприятия должны разработать инструкции, охватывающие все аспекты обращения с материалами первичной упаковки (процесс подготовки, использование и методы контроля качества). Их осуществление гарантирует требуемый уровень чистоты материалов первичной упаковки по механическому и микробному загрязнению.

6.3.3. Для изготовления материалов первичной упаковки (ампулы, флаконы, банки, колпачки, пробки и т.д.) должны применяться материалы, не влияющие на стабильность и фармакотерапевтические свойства укупоренных лекарственных средств.

6.3.4. Форма, размеры и допустимые отклонения от размеров материалов первичной упаковки должны отвечать требованиям соответствующих стандартов.

6.3.5. Все материалы первичной упаковки должны соответствовать специально разработанным и утвержденным на предприятии стандартам или инструкциям предприятия и поступать на предприятия от поставщиков в упакованном виде, обеспечивающем их сохранность и предотвращающем возможность вторичного загрязнения на протяжении всего срока хранения.

6.3.6. Упаковочные материалы необходимо хранить в приспособленных для этого помещениях с учетом исключения возможности их смешивания или загрязнения. В первую очередь следует использовать имеющие соответствующее разрешение ОКК те серии упаковочных материалов, которые поступили на предприятие раньше. Старые или устаревшие материалы первичной упаковки следует уничтожать, что должно быть документально оформлено.

6.3.7. При транспортировке подготовленных материалов первичной

упаковки из одного помещения в другое должны быть предусмотрены специальные устройства, приспособления или контейнеры, исключающие возможность их вторичного загрязнения или смешивания.

6.3.8. При упаковке лекарственных средств для детей целесообразно использование одноразовых пакетов из пленочных термосвариваемых материалов. Упаковки многоразового использования, содержащие растворы, сиропы и суспензии для приема внутрь, должны комплектоваться средствами дозирования в соответствии с возрастом ребенка. Применение упаковок многоразового использования для сильнодействующих лекарственных средств, предназначенных для детей, недопустимо. Все виды упаковки лекарственных средств для детей должны иметь отличительную маркировку.

6.3.9. Материалы первичной упаковки для инъекционных лекарственных средств (ампулы, флаконы, бутылки, резиновые пробки) должны проверяться на отсутствие механических включений. При производстве инъекционных лекарственных средств, не стерилизуемых в первичной упаковке, кроме того, следует контролировать их стерильность и, при необходимости, пирогенность. Если процесс подготовки материалов первичной упаковки был валидирован, контроль их стерильности и пирогенности может проводиться в отдельных случаях.

#### ***6.4. Процесс производства***

6.4.1. Технологический процесс должен осуществляться в соответствии с технологическим регламентом с целью обеспечения выпуска готового продукта, соответствующего всем требованиям нормативной документации. Особое внимание следует уделять вопросам модернизации и совершенствования процесса производства.

6.4.2. Операции технологического процесса должны выполняться и контролироваться квалифицированным персоналом с использованием необходимого оборудования и приборов в специально предназначенных для этих целей помещениях.

6.4.3. Все виды обработки и использования сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готового продукта, включая приемку, карантин, отбор и анализ проб, хранение, маркировку и упаковку, должны осуществляться и регистрироваться в соответствии с письменными инструкциями и стандартами предприятия. Любые изменения в технологическом процессе должны вводиться и регистрироваться в установленном на предприятии порядке. Любые отклонения в ходе проведения производственных операций должны регистрироваться.

6.4.4. Условия проведения технологического процесса должны обеспечивать:

-создание поточности технологического процесса;



-согласованность, безопасность и безаварийность работы всего технологического оборудования и оптимальную его загрузку;

-исключение или сведение к минимуму контактов работающего персонала с сырьем, вспомогательными материалами, материалами первичной упаковки и готовым продуктом в процессе обслуживания оборудования и при выполнении производственных операций;

-строгое документирование всех стадий технологического процесса, включая составление материального баланса;

-переработку образующихся отходов;

-автоматизацию и компьютеризацию технологических процессов, механизацию вспомогательных и погрузочно-разгрузочных работ.

6.4.5. Добавление взвешенного и/или отмеренного сырья при получении каждой серии продукта должно осуществляться уполномоченным персоналом цеха в соответствии с письменной инструкцией. Добавление сырья должен проводить один сотрудник под контролем другого. Расчетные количества загружаемых компонентов должны обеспечить содержание в готовом продукте не менее 100% указанного на этикетке количества действующего вещества.

6.4.6. Требования к допустимым срокам и условиям хранения полу-продуктов должны быть установлены и отражены в технологических регламентах или другой производственной документации.

6.4.7. Особое внимание следует уделять процессу производства стерильных лекарственных средств, для подготовки которого необходимо выполнять комплекс мероприятий, описанных в соответствующих разделах настоящего документа (подготовка помещений, вентиляционного воздуха, оборудования, персонала к работе).

6.4.8. При производстве лекарственных средств применяют следующие методы стерилизации:

-термический (паровой или воздушный);

-стерилизующая фильтрация;

-химический (газовый);

-радиационный.

При выборе метода и режима стерилизации необходимо учитывать свойства, объем, массу стерилизуемых веществ или материалов и их микробную контаминацию до стерилизации. Для всех термостабильных веществ метод тепловой стерилизации является предпочтительным.

Контроль эффективности процесса стерилизации осуществляется с помощью контрольно-измерительных приборов, химических и биологических индикаторов. Процесс стерилизации должен быть валидирован.

В случае применения метода стерилизующей фильтрации она должна выполняться как можно ближе к моменту и месту розлива. Фильтрующий материал не должен влиять на продукт. Применение фильтров, содержащих асбест, разрешается в исключительных случаях при обязательном использовании конечного мембранного фильтра с размером пор

не более 0,22 мкм. Целостность фильтра и герметичность собранной установки должны проверяться соответствующими методами перед началом и по окончании фильтрации.

6.4.9. Организация и проведение технологического процесса должны исключать возможность смешивания простерилизованного и еще не стерилизованного продукта. В этом случае следует использовать стерилизационное оборудование, вход и выход которого находятся в отдельных и несообщающихся помещениях.

### **6.5. Маркировка и вторичная упаковка**

6.5.1. На предприятии должны иметься инструкции, отражающие правила приемки и идентификации упаковочных и маркировочных материалов, проверки рабочих мест и оборудования, порядок работы при упаковке и маркировке.

6.5.2. Готовый продукт должен иметь четкую маркировку. Содержание маркировки и оформление надписей должны соответствовать требованиям, установленным действующей нормативной документацией на конкретные виды лекарственных средств. В маркировке продуктов целесообразно использовать кодирование, облегчающее автоматизированную идентификацию.

6.5.3. Маркировка может быть выполнена в виде специальных этикеток или нанесена непосредственно на первичную упаковку.

6.5.4. Изготовление этикеток и других печатных материалов должно быть организовано таким образом, чтобы избежать возможности их смешивания и/или перепутывания.

6.5.5. Этикетки и другие печатные материалы для маркировки и упаковки должны храниться в контейнерах в помещениях для хранения. Этикетки и другие маркировочные материалы, предназначенные для каждого наименования и дозы готового лекарственного средства, должны храниться отдельно. Их выдача в производство может быть разрешена только при наличии соответствующего письменного распоряжения.

6.5.6. Транспортирование этикеток из помещения для хранения к линии маркировки и упаковки должно быть организовано так, чтобы гарантировать невозможность их подделки, смешивания или перепутывания с этикетками, предназначенными для маркировки других лекарственных средств, сырья или вспомогательных материалов.

6.5.7. Устаревшие и вышедшие из употребления этикетки, маркировочные и упаковочные материалы, а также неиспользованные этикетки с проставленными на них номером серии или другими данными подлежат уничтожению, что должно быть документально оформлено.

6.5.8. Для обеспечения сохранности при транспортировке готовые лекарственные средства должны быть дополнительно упакованы во вторичную и групповую тару в соответствии с действующей нормативной документацией.

6.5.9. Маркировка вторичной упаковки должна отвечать требованиям действующей нормативной документации. Кроме того, она должна содержать указание о количестве первичных упаковок в одной коробке.

6.5.10. Маркировка групповой упаковки должна отвечать требованиям действующей нормативной документации с учетом маркировки вторичной упаковки.

6.5.11. Перед отправкой готового продукта с территории предприятия специально выделенным для этих целей персоналом должны быть проверены соответствие маркировки вторичной и групповой упаковки.

6.5.12. Транспортирование лекарственных средств, упакованных в групповую тару, должно осуществляться в закрытых транспортных средствах в соответствии с требованиями действующей нормативной документации и правилами, действующими на соответствующем виде транспорта.

### ***6.6. Готовые продукты***

6.6.1. Контроль качества готовых лекарственных средств должен осуществляться в соответствии с разделом 2.3.

6.6.2. Готовые лекарственные средства до получения разрешения на их реализацию должны храниться на карантине при условиях, установленных производителем и обеспечивающих их сохранность.

6.6.3. При необходимости должны быть указаны требования к срокам периодических осмотров хранимого продукта, способу укладки, а также специальные требования к хранению ядовитых и сильнодействующих (список А и В), огнеопасных, взрывоопасных продуктов и продуктов с ограниченным сроком хранения.

6.6.4. После выдачи разрешения на реализацию готовые лекарственные средства также должны храниться при условиях, установленных изготовителем и обеспечивающих их сохранность.

6.6.5. На каждое готовое лекарственное средство на предприятии следует вести досье, в котором должны быть собраны: материалы, касающиеся разработки препарата, включая разрешение на медицинское применение, а также внедрение его на данном производстве; дополнительные требования к сырью, вспомогательным, упаковочным и маркировочным материалам, полупродуктам и готовому продукту; краткая характеристика процесса получения каждой производственной серии с указанием даты, возможных производственных ошибок и их устранения; документация по реализации готового лекарственного средства, включая возможные рекламации.

### ***6.7. Остатки продукта, возвращение и переработка брака***

6.7.1. Использование остатков продукта от серии посредством включения их в последующие серии должно проводиться в исключительных случаях на основе соответствующего письменного разрешения ОКК.

Предельное количество остаточного продукта, добавляемого к последующей серии, должно быть четко регламентировано.

6.7.2. Серии продукта, содержащие остатки от предыдущих серий, могут быть разрешены к выпуску только при наличии разрешений на выпуск серий, из которых образовались эти остатки. Использование остатков, способных оказать отрицательное воздействие на качество продукта, недопустимо.

6.7.3. Забракованный продукт должен быть зарегистрирован, промаркирован и передан на карантин, не допускающий его использование в процессе производства вплоть до принятия решения ОКК о возможности утилизации брака.

6.7.4. Переработка забракованного продукта допускается ОКК лишь при условии, что в результате переработки будет получен продукт, полностью удовлетворяющий всем требованиям нормативной документации. В противном случае забракованный продукт подлежит уничтожению. Уничтожение должно быть осуществлено в соответствии с письменной инструкцией и документально оформлено.

## **6.8. Отходы**

6.8.1. Необходимо обеспечить правильное и безопасное хранение отходов производства, подлежащих уничтожению, и мусора. Их следует помещать в специальные промаркированные емкости. Токсические вещества и горючие материалы следует хранить в пригодных для этих целей, промаркированных, закрытых емкостях. Емкости с отходами следует ежедневно выносить в специально отведенные места вне производственных зданий, а их содержимое следует регулярно вывозить на переработку или утилизацию.

6.8.2. Жидкие отходы не разрешается хранить в зданиях. Они должны быть собраны в специальные приемники для последующего удаления из зданий по трубопроводам. Удаление их должно быть безопасным и проводиться регулярно через небольшие промежутки времени при соблюдении необходимых санитарно-гигиенических условий.

6.8.3. На предприятии должны быть созданы условия для предотвращения хищений подлежащих уничтожению вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, исходного сырья и забракованной продукции.

## **6.9. Контроль процесса производства**

6.9.1. С целью предотвращения выпуска готового продукта, не соответствующего требованиям нормативной документации, должен проводиться поэтапный контроль процесса производства, который осуществляется сотрудниками цеховой лаборатории (регулярно) и отдела контроля качества (периодически) в соответствии с действующими отраслевыми документами, технологическими регламентами и письменны-

ми инструкциями. Периодичность проверок определяется руководством предприятия и отдела контроля качества применительно к данному продукту и процессу производства.

6.9.2. В ходе постадийного контроля проверяется:

- соответствие используемых сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов и полупродуктов требованиям нормативной документации;

- санитарное состояние цехов, рабочих мест и оборудования;

- выполнение регламентированных технологических операций и соблюдение технологических режимов работы.

Результаты постадийного контроля отражаются в соответствующих журналах и в досье на препарат. При обнаружении отклонений от режимов и норм технологического процесса должны быть выявлены причины и приняты меры по их ликвидации, что должно быть документально оформлено и внесено в досье.

### **6.10. Документация**

6.10.1. Документация должна быть тщательно разработана, составлена, проверена, утверждена и распределена. Она должна отвечать соответствующим положениям производства и реализации готового продукта.

6.10.2. Все документы должны быть утверждены и подписаны с указанием даты компетентными и правомочными лицами. Любое исправление записи в документах должно быть визировано ответственным лицом, а причина исправления, при необходимости, должна быть отражена в досье на препарат.

6.10.3. Содержание документов должно быть однозначным и не иметь двойного толкования. Они должны быть доступными и легко контролируемыми. Копии документов должны быть четкими и разборчивыми.

6.10.4. Отдельные документы относительно производства каждого продукта должны регулярно пересматриваться с указанием даты пересмотра. Если документ был пересмотрен, необходимо исключить ошибочное применение старой редакции.

6.10.5. Документы не должны быть рукописными. Однако, если в них необходимо внести какие-либо данные, записи могут быть сделаны от руки, при условии их визирования правомочным сотрудником. Записи должны быть однозначными, разборчивыми, четкими и нестираемыми.

6.10.6. Данные могут быть записаны при помощи систем электронной обработки информации (компьютеров), фотографическим или иным надежным способом. Инструкции, относящиеся к используемой системе записи, должны быть доступны, а правильность записей должна контролироваться ответственными лицами. Если документацию ведут с ис-

пользованием компьютеров, только правомочные сотрудники могут вводить данные в компьютер или изменять их.

Изменения в записях или их уничтожение должны быть запротоколированы. Доступ к информации должен быть защищен паролем (кодом) или иным способом, а ввод основных данных должен подвергаться независимому контролю. Записи, хранящиеся в электронной памяти, должны быть дополнительно защищены переносом на магнитную ленту, микрофильм, бумагу или другими способами.

6.10.7. Записи, отражающие все стадии производственного процесса или проведения контрольных испытаний, должны выполняться одновременно с проведением процесса производства или контроля. Все регистрационные записи должны храниться в течение определенного периода времени, но не менее 1 года после окончания срока годности лекарственного средства.

6.10.8. Основными документами, которые должны использоваться в процессе производства, являются:

- технологические регламенты;
- инструкции;
- производственные регистрационные записи;
- аналитические методики, спецификации качества и другие стандарты предприятия.

6.10.9. В соответствии с утвержденными технологическими регламентами процесс производства каждого лекарственного средства должен быть описан специальными инструкциями. Эти инструкции должны содержать как минимум следующие данные:

- название, вид лекарственной формы и дозировку лекарственного средства;
- подлинность, количество и качество каждого вида исходного сырья, используемого в производстве на всех стадиях;
- описание операций по производству и хранению полупродуктов и готовых лекарственных средств;
- теоретический выход готового продукта на различных стадиях производства и допустимые пределы фактического выхода;
- описание способов упаковки и маркировки лекарственного средства;
- описание необходимых контрольных анализов, которые следует проводить на каждой стадии производства, и название подразделений, осуществляющих контроль.

6.10.10. Производственные регистрационные записи (отчет о серии, маршрутные карты и др.) должны содержать следующую информацию обо всех этапах производства и контроля каждой серии лекарственных средств, показывая, что серия была изготовлена и проанализирована в соответствии с технологическим регламентом и письменными инструкциями:

- название фармацевтического предприятия;
- название и дозировку лекарственного средства;
- дату изготовления серии;
- полную химическую формулу активного вещества;
- номер серии (или контрольный номер анализа) каждого компонента, используемого при изготовлении лекарственного средства;
- фактический выход готового продукта на различных стадиях производства по отношению к теоретическому выходу;
- должным образом составленную и подписанную регистрационную запись последовательных этапов производства, принятых мер предосторожности и специальных мер, которые принимались при изготовлении данной серии лекарственного средства;
- регистрационные записи всех проведенных во время изготовления лекарственных средств анализов и полученных результатов;
- образец этикетки, пачки, инструкции, используемых для данной серии;
- номер серии материалов первичной упаковки;
- подпись специалиста, осуществляющего контроль проведения технологических операций, и дата проставления подписи;
- паспорт (сертификат качества), свидетельствующий о соответствии серии лекарственного средства действующей нормативной документации;
- указание по переработке или ликвидации забракованной серии лекарственного средства.

## 7. Валидация

7.1. Валидация заключается в документированном подтверждении соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса, качества полупродукта и готового продукта действующим регламентам и/или требованиям нормативной документации.

7.2. Основными элементами валидации являются:

- оценка монтажа и работоспособности основного технологического и вспомогательного оборудования, в том числе компьютерных систем;
- оценка условий и параметров технологического процесса;
- оценка предела возможного отклонения в ведении процесса;
- оценка методов анализа;
- составление протоколов и отчета, аттестующих технологический процесс.

7.3. Валидация должна проводиться для:

- каждого нового технологического процесса перед его внедрением в производство;
- существующих процессов производства стерильных лекарственных средств (валидация технологического процесса и оборудования);

7.4. Повторная валидация (ревалидация) проводится в случаях:

-изменения нормативной документации на готовое лекарственное средство, сырье, вспомогательные, упаковочные или маркировочные материалы;

-изменения технологической документации;

-замены или ремонта оборудования;

-переоборудования производственных помещений и/или вспомогательных систем (отопительной, вентиляционной, кондиционирования и др.);

-выявления нерегламентированных отклонений при проведении технологического процесса;

-плановой валидации с учетом соответствующих графиков.

7.5. На фармацевтическом предприятии должен быть определен сотрудник, ответственный за проведение валидации, который формирует рабочую группу и назначает ее руководителя. Руководитель рабочей группы составляет план проведения валидации с максимальным учетом накопленной ранее информации. План должен быть согласован всеми заинтересованными подразделениями (проектные, конструкторские, научно-исследовательские, производственные, по контролю за качеством) и утвержден сотрудником, ответственным за проведение валидации.

7.6. Рабочая группа и представители заинтересованных подразделений, выполняющие работу по валидации, несут ответственность за ее проведение в соответствии с планом.

7.7. Персонал, привлекаемый к работе по проведению валидации, проходит соответствующее обучение (инструктаж).

7.8. Отчет о проведении валидации должен содержать:

-цель;

-исходную информацию;

-сведения о калибровке измерительных средств;

-протоколы полученных результатов по проверке соответствия монтажа, работоспособности оборудования и условий и параметров технологического процесса спецификациям и нормативной документации;

-анализ полученных результатов, предложения и выводы;

-требования по проведению повторной проверки.

7.9. На основании полученных результатов руководитель рабочей группы составляет отчет о проведении валидации. Сотрудник, ответственный за проведение валидации, утверждает отчет и выдает заключение о соответствии объекта (оборудование, технологический процесс и т.д.) требованиям нормативной и/или технологической документации.



## **8. Рекламации и отзыв продуктов с рынка**

### ***8.1. Общие положения***

8.1.1. Все рекламации и другая информация относительно некачественных лекарственных веществ и готовых лекарственных средств (продукт) должны тщательно рассматриваться в соответствии с письменными инструкциями.

8.1.2. На фармацевтическом предприятии должна быть разработана система быстрого и эффективного отзыва с рынка лекарственных веществ и готовых лекарственных средств с предполагаемыми или доказанными дефектами качества.

### ***8.2. Рекламации***

8.2.1. На фармацевтическом предприятии должен быть определен сотрудник, ответственный за рассмотрение рекламаций и принимающий решение о подлежащих осуществлению мероприятиях.

Он должен иметь возможность привлекать к работе необходимое количество сотрудников. Если этот сотрудник не является руководящим сотрудником или ответственным специалистом (п.3.2.1.), то он должен довести до сведения последних каждую рекламацию, ход ее расследования или отзыв с рынка лекарственных веществ или готовых лекарственных средств.

8.2.2. На предприятии должны иметься письменные инструкции с указанием мер, которые следует предпринять в случае получения рекламаций, включая, при необходимости, отзыв продукта с рынка.

8.2.3. Каждая рекламация относительно некачественного продукта должна быть подробно зафиксирована и тщательно изучена с участием руководителя отдела контроля качества.

8.2.4. При обнаружении серии некачественных лекарственных веществ или готовых лекарственных средств необходимо рассмотреть вопрос о проведении контроля качества других серий этого же продукта.

8.2.5. Все решения и меры, принятые как результат рекламации, должны быть зафиксированы и отражены в соответствующих производственных регистрационных записях и в досье на препарат.

8.2.6. Записи о рекламациях регулярно должны анализироваться относительно возможности брака в связи с неустраненными проблемами производства.

### ***8.3. Отзыв продуктов с рынка***

8.3.1. На фармацевтическом предприятии должен быть определен сотрудник, ответственный за сбор и учет отзывов с рынка лекарственных веществ и готовых лекарственных средств. Он имеет возможность привлекать к работе необходимое количество сотрудников для безотлагательного рассмотрения всех аспектов отзыва продуктов с рынка. Этот сотруд-

ник, как правило, независим от руководителя по реализации продукции. Если этот сотрудник не является руководящим сотрудником или ответственным специалистом (п.3.2.1.), то он доводит до сведения последних информацию о каждом случае отзыва продукта с рынка.

8.3.2. На предприятии должны иметься письменные, регулярно проверяемые и пересматриваемые инструкции для того, чтобы быть готовыми к возможному отзыву продукта с рынка.

8.3.3. Отзыв лекарственных веществ и готовых лекарственных средств должен осуществляться как можно быстрее, по крайней мере на уровне больниц и аптек.

8.3.4. Протоколы реализации продукции должны храниться у сотрудника, ответственного за отзыв продукта с рынка, и должны содержать достаточную информацию о реализации лекарственных веществ и готовых лекарственных средств потребителю.

8.3.5. Отзыванные продукты должны быть промаркированы и храниться в отдельном помещении, исключающем возможность их хищения или использования до принятия компетентного решения.

8.3.6. Осуществление отзыва продукта с рынка должно быть зафиксировано и отражено в соответствующих производственных регистрационных записях. Кроме того, должен быть составлен отчет, содержащий баланс между поставленными для реализации и полученными обратно количествами продукта. Отчет и производственные регистрационные записи должны быть включены в досье на препарат.

## **9. Самоинспекция**

### **9.1. Общие положения**

Целью самоинспекции является оценка производителем соответствия его фармацевтического производства всем аспектам настоящих Правил. Программа проведения самоинспекции должна быть поставлена таким образом, чтобы выявить любые недостатки в выполнении Правил и рекомендовать мероприятия, необходимые для их устранения. Самоинспекция должна проводиться по плану и, кроме того, может быть проведена дополнительно, например, в случае отзыва продукта с рынка. Проведение самоинспекции должно быть за протоколировано.

### **9.2. Проведение самоинспекции**

9.2.1. На предприятии формируется группа по проведению самоинспекции. Членами группы могут быть как сотрудники предприятия, являющиеся высококвалифицированными специалистами в своей области и хорошо знающие Правила, так и независимые эксперты.

9.2.2. На предприятии должны иметься письменные инструкции по проведению самоинспекции. Они должны включать следующие основные вопросы:

- персонал;
- помещения, включая помещения для подготовки персонала;
- эксплуатация зданий и оборудования;
- хранение сырья и готовых продуктов;
- контроль производства и поэтапный контроль;
- контроль поступления, хранения и использования упаковочных и маркировочных материалов;
- контроль качества;
- документация;
- санитария и гигиена;
- программы по проведению валидации и ревалидации;
- калибровка инструментов и измерительных приборов;
- процедура отзыва продуктов с рынка;
- порядок рассмотрения рекламаций;
- результаты проведения предыдущих самоинспекций и принятые меры.

9.2.3. Частота проведения самоинспекций должна определяться самим фармацевтическим предприятием.

9.2.4. После окончания проведения самоинспекции должен быть составлен отчет, включающий результаты проведения самоинспекции, их оценку, заключение и рекомендации. Выполнение рекомендаций должно быть зафиксировано в производственных регистрационных записях. Отчет и производственные регистрационные записи должны быть включены в досье на препарат.

## Классификация помещений производства лекарственных средств

Класс чистоты помещений или зон	Максимально допустимое количество частиц в 1 м <sup>3</sup> воздуха размером, мкм				Макс. допустимое кол. жизнеспособных микроорганизмов в 1 м <sup>3</sup> воздуха
	≥ 0,5	≥ 5	≥ 0,5	≥ 5	
	Оснащенное состояние <sup>2)</sup>		Функционирующее состояние		
A	3500	0	3500	0	менее 1
B 1)	3500	0	350000	2000	10
C 1)	350000	2000	3500000	20000	100 4)
D 1)	3500000	20000	не определено <sup>3)</sup>		200-500 <sup>4),5)</sup>

## Примечания:

1. Для зон или помещений классов чистоты А, В и С система снабжения воздухом должна иметь соответствующие фильтры, например, фильтры НЕРА. Для достижения классов чистоты В, С и D необходима кратность воздухообмена, учитывающая размер помещения, находящееся в нем оборудование и персонал.

2. Значения максимально допустимого числа частиц в оснащенном состоянии примерно соответствуют классификациям по Федеральному стандарту США 209 Е, стандартов ISO, ГОСТа Р 50766-95 и РД 64-125-91 следующим образом:

А и В - класс 100; М 3,5 ISO 5; P5 (100); 1 (в РД 64-125-91 класс В отсутствовал)

С - класс 10000; М 5,5 ISO 7; P7(10000); 2

Д - класс 100000; М 6,5 ISO 8; P8(100000); 3

3. Требования и нормы зависят от вида готового продукта и характера выполняемых операций.

4. Производство нестерильных лекарственных средств должно осуществляться в помещениях классов чистоты С и D. При этом предусматривается нормирование содержания жизнеспособных микроорганизмов в воздухе. Нормирование содержания механических частиц, как правило, не предусматривается.

5. В помещениях класса чистоты D производства стерильных лекарственных средств допускается не более 200 жизнеспособных микроорганизмов в 1 м<sup>3</sup> воздуха, в помещениях класса чистоты D производства нестерильных лекарственных средств - не более 500.

# СОДЕРЖАНИЕ

## Введение

1. Определения
2. Управление качеством
  - 2.1. Обеспечение качества
  - 2.2. *“Правила правильного производства (GMP)”*
  - 2.3. *Контроль качества*
3. Персонал
  - 3.1. *Общие положения*
  - 3.2. *Руководящий персонал*
  - 3.3. *Обучение персонала*
  - 3.4. *Личная гигиена персонала*
  - 3.5. *Одежда*
  - 3.6. *Условия работы персонала “чистых” помещений*
4. Здания и помещения
  - 4.1. *Общие положения*
  - 4.2. *Конструктивные особенности*
  - 4.3. *Отопление. Вентиляция. Кондиционирование*
  - 4.4. *Освещение*
  - 4.5. *Водоснабжение. Канализация. Сточные воды*
  - 4.6. *Санитария*
5. Оборудование
  - 5.1. *Общие положения*
  - 5.2. *Конструкция оборудования*
  - 5.3. *Размещение оборудования*
  - 5.4. *Подготовка к работе и эксплуатация оборудования*
  - 5.5. *Требования к оборудованию “чистых” помещений*
6. Процесс производства
  - 6.1. *Общие положения*
  - 6.2. *Исходное сырье*
  - 6.3. *Материалы первичной упаковки*
  - 6.4. *Процесс производства*
  - 6.5. *Маркировка и вторичная упаковка*
  - 6.6. *Готовые продукты*
  - 6.7. *Остатки продукта, возвращение и переработка брака*

- 6.8. *Отходы*
- 6.9. *Контроль процесса производства*
- 6.10. *Документация*
- 7. *Валидация*
- 8. *Рекламации и отзыв продуктов с рынка*
  - 8.1. *Общие положения*
  - 8.2. *Рекламации*
  - 8.3. *Отзыв продуктов с рынка*
- 9. *Самоинспекция*
  - 9.1. *Общие положения*
  - 9.2. *Проведение самоинспекции*

# **Временное руководство по инспектированию фармацевтических производителей Всемирной организации здравоохранения**

Это руководство предназначено для содействия гармонизации фармацевтической инспекционной практики среди стран-членов ВОЗ. Они предназначены для государственных инспекторов - особенно для тех, кто работает в небольших национальных административных уполномоченных органах - чтобы помочь им в оценке соответствия производителей надлежащей производственной практике (GMP). Они также будут полезны для самих производителей, когда они проводят самоинспекцию или аудит.

Руководство распространяется на инспектирование производства и контроля готовых лекарственных средств, предназначенных для человека и применения в ветеринарии, а также лекарственных веществ (активных фармацевтических ингредиентов или нерасфасованных лекарственных субстанций), применяемых при их производстве. В рамках национальных правил область применения этого руководства может быть расширена, поскольку аналогичные предписания часто обязательны для контроля фармацевтических и биологических препаратов, медицинских приборов, диагностических средств, продуктов питания и пищевых добавок. Во всех случаях применимы одни и те же основополагающие принципы.

Инспектирование и лицензирование предприятий фармацевтической промышленности на основании их соответствия GMP являются существенной составной частью контроля лекарств. Они также являются центральными для функционирования Системы (ВОЗ) сертификации качества лекарственных средств для международной торговли, которая требует подтверждения компетентным контролирующим уполномоченным органом страны-экспортера того, что данный препарат произведен в помещениях и с использованием рабочих приемов, которые соответствуют GMP.

Руководство также имеет отношение к различным другим видам деятельности, включая:

- самоинспекцию или внутренний аудит предприятия или его части, осуществляемые персоналом компании;
- инспектирование независимым лицом или группой лиц системы качества компании на соответствие стандартам Международной организации стандартизации (ISO 9000-9004 [4]) или Британского института стандартов (BS 5750), или другим соответствующим национальным стандартам;

- аудит производителя или поставщика уполномоченными агентами покупателя.

Государственная инспекция представляет собой исполнительный орган национального уполномоченного органа по контролю лекарств. В ее функции входит обеспечение строго соблюдения производителями всех положений лицензирования\* и особенно GMP. Цели - контроль и проведение в жизнь общих стандартов производства и выдача лицензии на производство определенных фармацевтических препаратов. Первая цель связана с последовательным исследованием производственной и контрольной деятельности на основании руководства по GMP, изданного ВОЗ, или установленных национальных требований. Вторая цель требует подтверждения, что технологический процесс и методики контроля качества, применяемые при производстве отдельных препаратов, выполняются правильно и, что они находятся в соответствии с данными, приведенными в относящихся к делу регистрационных документах.

Инспектирование будет, конечно, зависеть от национального законодательства и административных положений и/или от имеющихся в наличии средств.

### **Роль инспектора**

Инспектора должны быть предварительно обучены и иметь практический опыт в производстве и/или контроле качества фармацевтических препаратов. Правомочными инспекторами могут быть фармацевты с высшим образованием, химики или ученые в области промышленного фармацевтического производства.

Повышение квалификации должно включать элемент учебы у опытного инспектора при совместном инспектировании, а также участие в курсах и семинарах по соответствующим предметам, включая современную фармацевтическую технологию, микробиологию и статистические аспекты контроля качества.

Основная обязанность инспектора - представить подробный действительный отчет о стандартах производства и контроля, применяемых для определенных препаратов. Однако инспектирование не должно ограничиваться составлением перечня ошибок, нарушений норм и расхождений. Учитывая, что работа инспекции находится в соответствии с национальной политикой и не нарушает законов о конфиденциальности информации, имеющей коммерческую ценность, инспекторы могут давать рекомендации о том, как усовершенствовать методы производства и контроля. Инспектор, например, должен быть всегда готов дать совет о том, как улучшить методику испытания в процессе производства или

---

\* Имеется в виду лицензирование производства и регистрация фармацевтических продуктов (примечание редакции).



предложить помощь, которая, по его мнению, служит интересам общества. Инспектирование следует рассматривать как возможность помочь производителю исправить любые специфические недостатки и содействовать выполнению правил GMP.

### **Процесс инспекции**

Планирование, организация, метод работы и форма получающегося в результате отчета должны всегда определяться точной целью инспектирования. Существуют следующие виды инспекций в зависимости от их цели:

#### **Обычная инспекция**

Это полное инспектирование по всем применимым частям GMP и условиям лицензирования. Она может быть назначена, если производитель:

- недавно учрежден;
- требует обновления лицензии на деятельность;
- вводит новые производственные линии или новые препараты, или существенно модифицирует способы производства или процессы, или производит смену руководящего персонала, помещений, оборудования и т.д.;
- имеет случаи несоответствия GMP;
- не инспектировался в течение последних 3-5 лет.

#### **Краткая инспекция**

Производители, у которых при предыдущих обычных инспекциях постоянно отмечается соответствие GMP, подлежат краткой инспекции. Круг задач краткой инспекции включает проверку ограниченного числа требований GMP, выбранных в качестве показателей всестороннего исполнения GMP, а также выявление любых существенных изменений, которые могли быть введены со времени последней инспекции. Совокупность собранной информации должна показать отношение фирмы к соблюдению GMP. Свидетельство неудовлетворительного выполнения GMP, обнаруженное во время проведения краткой инспекции, должно повлечь за собой более всестороннюю инспекцию.

#### **Последующая инспекция (повторная инспекция)**

Последующие инспекции проводятся с целью проконтролировать результаты корректирующих действий. Обычно повторная инспекция осуществляется в период от 6 недель до 6 месяцев после первоначальной инспекции в зависимости от характера дефектов и работы, которая должна быть выполнена. Эта инспекция ограничена проверкой соблюдения отдельных требований GMP, которые не соблюдались или выполнялись не в достаточной мере.

### ***Специальная инспекция***

Специальные инспекции могут быть необходимы при проведении целевых проверок вследствие рекламаций или отзывов, связанных с предполагаемыми дефектами качества препаратов. Сообщения о побочных действиях лекарства также могут служить сигналом того, что не все в порядке. Такие инспекции могут быть направлены на один препарат, на группу взаимосвязанных препаратов или на определенные операции, такие как смешивание, стерилизация или маркировка.

Специальные инспекции могут также проводиться, чтобы установить, как производится определенный препарат, в качестве предварительного условия санкционирования продажи или выдачи сертификата для экспорта.

Следующая причина для специальных инспекций - собрать специфическую информацию об отдельных операциях или исследовать их и проконсультировать (известить) производителя об административных требованиях.

### ***Проверка систем качества***

Проверка систем качества - это относительно новое понятие. Ее цель - описать систему обеспечения качества, которая является показателем удовлетворительной работы. Она включает в себя описание системы качества и стандарты, которым нужно следовать. Обычно все эти сведения содержатся в руководстве, где установлена политика производителя по обеспечению качества. В этом руководстве также устанавливается структура управления, необходимая для осуществления этой политики; приводятся процедуры для каждого уровня управления, гарантирующие, что для продукции устанавливаются адекватные стандарты качества, правильно устанавливаются производственные процессы, протоколы сохраняются, а контроль качества и другая деятельность по обеспечению качества действительно осуществляются.

### ***Частота и длительность инспекций***

Частота и длительность инспекций должны определяться видом требуемой инспекции, а также объемом работы и количеством инспекторов. Новые производственные предприятия должны инспектировать до их лицензирования, а новые производственные участки должны инспектироваться перед началом производства.

Для всех компаний инспекция должна проводиться регулярно по графику, в идеале, ежегодно.

Для более крупных компаний, торгующих широким ассортиментом продукции, инспекция производства может быть разбита на несколько обследований в течение более длительного периода, например, 5 лет, в случае, если это срок действия лицензии на производство или сертификатов GMP.

Длительность отдельной инспекции определяется размером компании и целью инспекции. Она может продолжаться от нескольких дней до 2 недель и более. Затрачиваемое время, кроме того, зависит от количества инспекторов, выделенных для инспектирования. Во многих странах инспекции проводятся одним (или более) инспектором, иногда в сопровождении специалиста, если нужно осмотреть производство биологических препаратов, стерильные производственные зоны или другие особые производственные средства.

### ***Подготовка к инспекции***

Фармацевтическая инспекция начинается за рабочим столом инспектора. Следует изучить документы, относящиеся к инспектируемой компании, представленные уполномоченным органом по контролю лекарств. Эти документы могут включать лицензию на производство, регистрационные досье ведущих препаратов, сообщения о побочных действиях лекарств, рекламации и протоколы отзыва, результаты испытаний, проведенных в рамках официального контроля, отчеты о предыдущих инспекциях.

Документы компании, включающие годовой отчет для акционеров, досье рекламаций (*жалоб*) и отчеты по самоинспекции/внутреннему аудиту являются ценным источником информации. Последний из них в зависимости от национального законодательства может быть недоступен инспектору. В некоторых странах достигается компромисс: компания представляет инспектору отчеты о внутреннем аудите для общей информации после того, как инспектор уже составил свой собственный отчет. В любом случае должна быть предоставлена возможность проверить частоту самоинспекций и установить те части предприятия, которые были объектами этих самоинспекций.

### ***Проведение инспекции***

Объявленные инспекции охватывают регулярные инспекции для оценки новых предприятий и новых производственных линий, а также для принятия решения об обновлении лицензии.

Неожиданные инспекции необходимы в случае кратких, повторных и специальных инспекций.

В некоторых странах о регулярных инспекциях заблаговременно не извещают, что является вопросом политики.

Инспекция обычно начинается со встречи инспекторов с представителями компании или руководством предприятия, а также лицами, ответственными за препараты или зоны, подлежащие инспекции. Должны быть предъявлены верительные документы, письма, подтверждающие полномочия инспектирующих и дающие объяснение причины проведения инспекции.

Для компании полезно назначить, по меньшей мере, одного сопровождающего, который был бы непосредственным участником производства продукции, являющейся объектом инспекции. Для сопровождения должны быть выбраны лица, которые хорошо знакомы с системой качества компании и участвуют в программе самоинспекции.

За встречей может последовать внимательное прочтение инспектором документов компании или обходом с целью осмотра, или то и другое. Это позволит инспектору завершить составление плана инспектирования. Рекомендуется, чтобы инспектор независимо разработал план проведения инспекции и следовал ему, а не соглашался на предложения и советы руководства компании. Ниже приводятся некоторые основные правила проведения инспекции:

- Инспекция должна проводиться, по мере возможности, в соответствии с первоначальным планом; вопросы, которые специфичны для определенных сфер деятельности, такие как испытания в процессе производства и рабочие документы, могут требовать проверки по месту работы. Должно быть уделено внимание охвату таких работ, как производство воды, хранение образцов и валидация.

- Рекомендуется проследить ход производства от получения исходного сырья до отгрузки готовой продукции. Следует тщательно отметить частоту отзывов и возврата товара;

- Такие документы, как регламент, спецификации испытаний, стандартные рабочие методики и протоколы серий (включая протоколы анализов и т. д., а также документы, касающиеся контроля маркированных материалов и операций по маркировке), требуют тщательной проверки.

Не ставя под сомнение необходимость проверки документации, очень важно, чтобы инспекция в значительно большей степени основывалась на наблюдениях и охватывала полностью все рабочее время производителя. Рекомендуется, чтобы инспектор начинал осмотр предприятия сразу же после прибытия.

Инспекторы могут выгодно использовать короткий перечень вопросов, чтобы гарантировать, что все рабочие зоны были обследованы. Очень подробный контрольный список, разработанный на основании руководства по GMP, применяется исключительно для обучения инспекторов. Опыт показал, что неукоснительно строгое следование слишком подробному контрольному списку вопросов может привести к возможности пропуска уязвимых мест в системе обеспечения качества, которые специфичны для проверяемых компании/предприятия. Для опытного инспектора знание слабых мест производителя в сочетании с интуицией может служить лучше, чем любой вопросник. Различные вопросники можно найти в, рекомендуемых публикациях и документах, приведенных в приложении 1.

*Программа испытаний на стабильность.* Инспектор должен быть убежден, что существует документированная действующая программа,

устанавливающая регулярное изъятие образцов всех препаратов с производственной линии для проведения испытаний на стабильность. План испытаний для образцов, находящихся на хранении, должен включать соответствующие температурные условия и влияние света, подходящие аналитические методы для определения стабильности, которые позволяют сделать выводы о сроке годности препарата. Системы должны обеспечивать возможность повторной оценки стабильности продукции после любых изменений в производственном процессе или в составе.

Существенные изменения технических средств, оборудования, препаратов и руководящего персонала, которые произошли со времени последней инспекции, должны быть записаны. Это требование носит принципиальный характер, поскольку такие изменения предоставляют возможность для возникновения «слабых мест» или служат причиной несоответствия GMP. Например, новое оборудование может потребовать внесения изменений в методики; новые производственные линии могут потребовать новых производственных досье (master files) на препараты, а замена руководящего персонала, такого как руководитель отдела контроля качества, может привести к изменениям в режиме работы или в процедурах.

Иногда инспектор может потребовать доступ в другие помещения, к другим документам или информации, касающейся компании. В идеале, полномочия инспектора должны определяться законодательством, но при отсутствии ясных законов или административных положений предполагается, что в качестве руководства используется свод правил GMP, и инспектор должен иметь право проверять соответствие каждому требованию, приведенному в этом своде правил.

Инспектора не должен интересоваться информацией, которая не входит в сферу GMP, например, финансами и персоналом, если они не нарушают обязанностей компании или требований к образованию и обучению сотрудников.

Фотографии или видеосъемки, сделанные во время инспекции, могут быть хорошим иллюстративным материалом для отчета. Национальное законодательство должно оговаривать, что инспектор имеет право во время инспекции делать наглядные материалы (*фотографии, видеозаписи*) для документирования производственных помещений или лабораторий.

Во многих случаях вместе с другими относящимися к делу материалами для включения в отчет от компании могут быть получены аэрофотосъемки производственного участка с прилегающими к нему землями.

**Сбор образцов.** Обычно во время инспекции инспектор отбирает образцы для проведения испытаний в официальной лаборатории по контролю качества. Образцы обычно отбираются из продукции, разрешенной для реализации (например, из хранящегося на складе готовой продукции), но они также могут быть отобраны из запасов исходного сырья

или из материала в процессе производства. Для защиты целостности образцов любой протокол, предназначенный для контроля соблюдения правил или для юридических целей, должен излагать методики сбора образцов, анализа и документирования. Должно быть указано следующее:

- наименование(я) препарата(ов), взятого(ых) в качестве образца, номер(а) серии, дата, источник, номер образцов и отметки о типе упаковки и условиях хранения;

- обстоятельства отбора проб, например, предполагаемые дефекты качества, обычный надзор, проверка соответствия GMP;

- инструкции по размещению печатей (*пломб*) на контейнерах с образцами материалов;

- письменное подтверждение получения инспектором образцов (возможно, вместе с сертификатами анализа, выданными производителем, и другой вспомогательной документацией).

Представитель производителя, сопровождающий инспектора, должен быть заинтересован в получении дубликатов образцов, отобранных из той же самой серии (тех же самых серий) для проведения испытаний внутри фирмы в том случае, если в дальнейшем возникнут какие-либо проблемы.

Перед тем, как инспектор покинет помещения после инспектирования, рекомендуется провести итоговое обсуждение с руководством компании. При возможности, инспектор должен перечислить любые неудовлетворительные данные и сделать обзор по любым нарушениям норм или другим наблюдениям, на которые руководство может пожелать дать ответ.

### **Отчет**

Рекомендуется разделить отчет на четыре части: общая информация о компании или производственных участках, описание инспектирования, наблюдения и заключения. В приложениях может содержаться вспомогательная информация (список выпускаемой продукции, организационная схема, годовой отчет компании, фотографии и т.д.). Третья и четвертая части могут быть объединены. Приложение 2, взятое из документа, подготовленного для Конвенции по фармацевтическим инспекциям, предлагается как образец формы и содержания отчета инспектора.

С целью экономии времени инспектора первая часть отчета, содержащая основные данные, может быть предоставлена компанией заранее, при условии, что этот факт будет ясно изложен в отчете, а представленная информация будет проверена инспектором во время инспектирования. Примеры пунктов, которые следует включить в отчет, приведены в приложении 2, раздел С «Досье производственного участка» («Site master file»).

Вторая часть отчета должна поэтапно описывать весь ход инспек-

тирования и документировать, какие части предприятия, склады, лаборатории, протоколы, документы и т.д. были проинспектированы.

Третья часть посвящена наблюдениям. Инспектором должны быть отмечены изменения, усовершенствования и примеры изменений в худшую сторону, появившиеся со времени предыдущей инспекции.

Положительные наблюдения должны быть представлены в форме описания процессов, которые фирма осуществляет особенно хорошо и которые могут служить примером тщательного соблюдения надлежащей производственной практики.

Отрицательные наблюдения (несоответствие требованиям GMP) следует разграничивать в зависимости от того, обусловлен ли дефект самой системой или несоблюдением этой системы. Например, если установлено что очистка недостаточно эффективна, важно знать, является ли это следствием неадекватности (или отсутствия) стандартных рабочих методик, или же адекватные письменные методики существуют, но персонал их не выполняет.

В заключительной части отчета инспектор должен суммировать недостатки, неудовлетворительное проведение работ и т.д. (перечисляемые по мере уменьшения их значимости), предложить корректирующие действия и дать рекомендации. Эта часть вместе с третьей частью должна быть обсуждена с руководством компании и с ответственными уполномоченными лицами в конце обследования.

Копия полного письменного отчета после утверждения контролирующим органом должна быть представлена руководству компании с сопроводительным письмом. Руководству компании также сообщается, какие корректирующие действия должны быть предприняты, и срок для их выполнения.

Отчеты об инспекции могут рассматриваться как конфиденциальные документы в зависимости от национального законодательства. В соответствии с некоторыми международными соглашениями может производиться обмен отчетами между уполномоченными органами по контролю лекарств.

В зависимости от национального законодательства, уполномоченные органы по нормативному контролю лекарств могут предпринимать регуляторные действия по исправлению неудовлетворительной практики и предотвращению распространения препаратов с предполагаемыми дефектами качества или препаратов, произведенных в условиях, не соответствующих требованиям GMP. В исключительных случаях может потребоваться закрытие производства. На практике такие меры предпринимаются только в исключительных случаях, представляющих опасность для здоровья.

Во многих странах уполномоченный орган по нормативному контролю лекарств обладает юридической властью приостановить или отме-

нить регистрацию на препарат, если производитель не соблюдает GMP. Кроме того, выдача лицензии на производство, регистрация (перерегистрация) препаратов, выдача измененной лицензии или сертификата GMP могут быть отложены до тех пор, пока компания не предпримет соответствующих мер и их выполнение не будет подтверждено повторной инспекцией. Как правило, производитель, которого это касается, имеет право на апелляцию.

### Ссылки

1. Guiding principles for small national drug regulatory authorities. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-first report. Geneva, World Health Organization, 1990: 64-79 (WHO Technical Report Series, N 790).
2. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, 1992: 14-79 (WHO Technical Report Series, N 823).
3. WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-first report. Geneva, World Health Organization, 1990: 57-63 (WHO Technical Report Series, N 790).
4. International Standards: Quality management and quality assurance standards - Guidelines for selection and use (ISO 9000); Quality systems - Model for quality assurance in design/development, production, installation and servicing (ISO 9001); Quality systems - Model for quality assurance in production and installation (ISO 9002); Quality systems - Model for quality assurance in final inspection and test (ISO 9003); Quality management and quality system elements - Guidelines (ISO 9004). Geneva, International Organization for Standardization, 1987 (rev. 1990).
5. Quality systems. Part 2. Specification for manufacture and installation (BS 5750: Part 2). London, British Standards Institution, 1979.
6. Provisional guidelines on the inspection of pharmaceutical manufacturers. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, 1992: 80-91 (WHO Technical Report Series, N 823).



## Рекомендуемые публикации и документы

ASEAN manual for inspection of GMP. Association of South East Asian Nations, 1988.

Drug manufacturer's self-inspection manual as to conformity with GMP requirements. In: GMP regulations of Japan, 3rd ed. Tokyo, Ministry of Health and Welfare, 1988: 101-195.

Good manufacturing practices (GMP), audit check-list. Government of Brazil, Ministry of Health, 1983.

Grundregeln für die Herstellung von Wirkstoffen und die Sicherung ihrer Qualität; Fragebogen zu den Grundregeln für die Herstellung von Wirkstoffen und die Sicherung ihrer Qualität [Basic rules for the production of active ingredients and their quality assurance; audit checklist to the basic rules for the production of active ingredients and their quality assurance]. Pharmazeutische Industrie, 1981, 43: 537-542 (republished in: Oeser W., Sander A. Pharmabetriebsverordnung, Kommentar [GMP comments]. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1988).

Guide to inspection of bulk pharmaceutical chemical manufacturing. Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1987.

Steinbom L. Quality assurance manual for the pharmaceutical and medical device Industries. Buffalo Grove, IL, Interpharm Press, 1986.

## Приложение 2

### Форма и содержание отчета инспектора\*

#### А. Информация инспектора

1. Дата инспекции (инспекций), на которой основывается информация и имя(имена) инспектора(ов).
2. Краткий отчет о предпринятых действиях по инспектированию.
3. Отобранные образцы и полученные результаты.
4. Оценка досье производственного участка (см. раздел С).
5. Отзывы из продажи любого препарата за последние два года, имеющие отношение к GMP.

---

\* Взято (с позволения и с незначительными изменениями) из неопубликованного документа (РН 6/91), подготовленного для Конвенции по фармацевтическим инспекциям, ноябрь 1991.

## **В. Резюме и заключение.**

1. Общее впечатление инспектора о фирме и его (или ее) оценка приемлемости статуса GMP к перечню препаратов, имеющих отношение к инспекции.

2. Факты несоответствия руководству по надлежащей производственной практике PIC (в порядке значимости) с установлением сроков, за которые они должны быть исправлены.

### **С. Досье производственного участка (site master file)**

Досье производственного участка - это документ, который подготавливается производителем и содержит специальную и фактическую информацию по соблюдению правил GMP при проведении и/или контроле фармацевтических производственных процессов, осуществляемых на данном участке и любые тесно взаимосвязанные операции в примыкающих и соседних зданиях. Если только часть фармацевтического процесса осуществляется на данном участке, досье производственного участка должно описывать только эти работы, например, анализ, упаковку.

Досье производственного участка должно быть кратким, насколько это возможно, и не превышать 25 страниц формата А4.

#### ***1. Общая информация***

1.1. Краткая информация о фирме (включая название и адрес), отношение к другим участкам и, особенно, любая информация, относящаяся к пониманию производственных процессов.

1.2. Деятельность по производству фармацевтической продукции, лицензированная национальным уполномоченным органом.

1.3. Любая другая производственная деятельность, осуществляемая на участке.

1.4. Название и точный адрес участка, включая телефон, факс и номера круглосуточных телефонов.

1.5. Виды продукции, производимой на участке и информация о любых особенно токсичных или опасных веществах, используемых в работе, со ссылкой на способ их производства (на специально предназначенном оборудовании или на основании принципа проведения кампаний).

1.6. Краткое описание участка (размер, расположение, непосредственно прилегающая окружающая среда и другая производственная деятельность на участке).

1.7. Количество сотрудников, занятых в производстве, контроле качества, хранении и распределении.

1.8. Использование сторонней научной, аналитической или другой технической помощи, касающейся производства и анализа.

1.9. Краткое описание системы управления качеством фирмы, ответственной за производство.

## **2. Персонал**

- 2.1. Организационная схема, в которой приведены мероприятия по обеспечению качества, включая производство и контроль качества.
- 2.2. Квалификация, опыт и обязанности руководящего персонала.
- 2.3. Описание в общих чертах мероприятий по основному обучению и обучению на местах, по ведению протоколов.
- 2.4. Требования к здоровью персонала, занятого в производстве.
- 2.5. Требования к гигиене персонала, включая одежду.

## **3. Помещения и оборудование**

### *Помещения*

- 3.1. Простой план или описание производственных зон с указанием масштаба (архитектурные или инженерные чертежи не требуются).
- 3.2. Характер конструкции и отделки.
- 3.3. Краткое описание вентиляционных систем. Более подробное описание должно быть дано для критических зон с потенциальным риском контаминации с потоком воздуха (желательны схематические чертежи систем). Должна быть указана классификация комнат для производства стерильных препаратов.
- 3.4. Специальные зоны для работы с высокотоксичными, опасными и сенсibiliзирующими веществами.
- 3.5. Краткое описание систем водоснабжения (желательны схематические чертежи систем), включая санитарную обработку.
- 3.6. Описание планируемых программ профилактического обслуживания для помещений и системы его протоколирования.

### *Оборудование*

- 3.7. Краткое описание основного оборудования, применяемого при производстве и в контрольных лабораториях (перечень оборудования не требуется).
- 3.8. Описание планируемых программ профилактического обслуживания оборудования и системы его протоколирования.
- 3.9. Квалификация и калибровка, включая систему протоколирования. Мероприятия по валидации компьютеризированных систем.

### *Санитария*

- 3.10. Наличие письменных спецификаций и методик по очистке производственных зон и оборудования.

## **4. Документация**

- 4.1. Мероприятия по подготовке, пересмотру и распределению необходимой для производства документации.
- 4.2. Любая другая документация, касающаяся качества препарата,

которая больше нигде не упоминается (например, микробиологический контроль воздуха и воды).

## **5. Производство**

5.1. Краткое описание технологических процессов с приложением, при возможности, в последовательном порядке таблиц и схем, устанавливающих важные параметры.

5.2. Мероприятия по работе с исходными и упаковочными материалами, нерасфасованной и готовой продукцией, включая отбор проб, карантин, выдачу разрешения на реализацию и хранение.

5.3. Мероприятия по работе с отбракованным сырьем или продукцией.

5.4. Краткое описание общей политики касательно процесса валидации.

## **6. Контроль качества**

6.1. Описание системы контроля качества и деятельности отдела контроля качества. Методики по выдаче разрешения на реализацию готовой продукции.

## **7. Производство и анализ по контракту**

7.1. Описание способа оценки исполнителя на соответствие GMP.

## **8. Распределение, рекламации и отзывы продукции**

8.1. Мероприятия и система протоколирования для распределения.

8.2. Мероприятия по работе с рекламациями (*жалобами*) и по отзывам продукции.

## **9. Самоинспекция**

9.1. Краткое описание системы самоинспекции.

# **Справочные материалы**

## Дополнительный словарь используемых терминов

Приведенные в книге официальные документы, как правило, содержат терминологическую часть. Однако такие термины применимы в основном лишь к соответствующим текстам. Исходя из этого в настоящем кратком справочнике для ряда терминов предложены альтернативные определения, которые могут использоваться в более широком контексте. Наряду с этим приведены некоторые дополнительные термины и определения.

**Аккредитация** (accreditation). Процедура, посредством которой авторитетный орган официально признаёт правомочность лица или органа выполнять конкретные работы.

**Аналитический паспорт** (сертификат качества, batch certificate). Документ, выдаваемый предприятием-изготовителем или поставщиком продукции, или в исключительных случаях (вакцины, сыворотки и др.) органом нормативного контроля, содержащий необходимые сведения о продукции (название, номер серии, регистрационный номер, ссылки на спецификации, предприятие-изготовитель и др.), результаты испытания данной серии продукции по всем показателям качества, предусмотренным спецификацией, вывод о соответствии (несоответствии) качества продукции и её сроке годности, подписанный уполномоченным лицом и предназначенный для сопровождения серии или части серии продукции.

**Аудит качества** (проверка качества, quality audit). Систематический и независимый анализ, позволяющий определить соответствие деятельности и результатов в области качества запланированным мероприятиям и их пригодность для достижения поставленных целей. Может проводиться для удовлетворения внутренних или внешних потребностей.

**Биодоступность** (bioavailability). Скорость и степень всасывания лекарственной субстанции из дозированной формы, определяемая кривой концентрация-время в системной циркуляции или же по выделению с мочой.

**Биофармацевтические исследования** (biopharmaceutics). Изучение влияния лекарственной формы на терапевтическую активность фармацевтического продукта.

**Биоэквивалентность** (bioequivalence). Два фармацевтических продукта биоэквивалентны, если они являются фармацевтическими эквивалентами и

их биодоступность после применения в одинаковой молярной дозе настолько близка, что можно ожидать примерно одинакового эффекта (действия).

**Бланк протокола серии** (master record, blank batch record). Документ или комплект документов, служащий основой для составления протокола серии.

**Валидационный протокол** (validation protocol). Документ, описывающий порядок и детали предстоящей валидации. Например, в случае валидации производственного процесса указывается производственное оборудование, критические параметры процесса, характеристики продукции, методы отбора проб, приемлемые результаты испытаний и т.п.

**Валидация производственных процессов** (process validation). Получение документированного подтверждения того, что конкретный производственный процесс обеспечит, с высокой степенью надежности, получение продукта, отвечающего заранее установленным спецификациям и показателям качества.

**Воспроизведенный лекарственный продукт** («дженерик», generic drug product). Фармацевтический продукт, обычно считающийся взаимозаменяемым с оригинальным продуктом, производимый, как правило, без лицензии фирмы-разработчика оригинального продукта и выпущенный на рынок после истечения срока патента или иной формы исключительного (эксклюзивного) права.

**Вспомогательное фармацевтическое вещество** (excipient). Любое вещество, помимо лекарственной субстанции, входящее в состав дозированной формы.

**Готовая продукция** (finished product). Продукция, прошедшая все стадии технологического процесса, включая упаковку и маркировку.

**Дозированная форма** (готовая лекарственная форма, готовая фармацевтическая форма, dosage form). Форма готового фармацевтического продукта, напр. таблетка, капсула, свеча, эликсир, крем, мазь и т.п. в упаковке для индивидуального потребителя.

**Значительное изменение** (major change). Изменение в процессе производства или контроля качества, по мнению специалистов, ответственных за контроль изменений, требующее повторной валидации, например изменения прописи, технологического оборудования, аналитического метода.

**Калибровка** средств измерительной техники (calibration). Совокупность операций, выполняемых с целью определения значений метрологических характеристик и пригодности средства измерительной техники к использованию в определенных условиях.

**Качество** (quality). Согласно межотраслевому определению ИСО [Международный стандарт ИСО 8402] – совокупность свойств и характеристик продукта или услуги, которые влияют на его (ее) способность удовлетворять заявленные или подразумеваемые потребности.

**Качество фармацевтического продукта** (quality of a pharmaceutical product). Качество фармацевтического продукта определяется его пригодностью к предназначенному применению и соответствием всем требованиям регистрационного досье.

**Контаминация** (contamination). Загрязнение продукции в процессе производства, отбора проб, упаковки (переупаковки), хранения или транспортировки.

**Контроль изменений** (change control). Формализованная система, с помощью которой квалифицированные специалисты соответствующих профилей рассматривают предлагаемые или произошедшие изменения условий производства, могущие повлиять на порядок валидации производственных процессов.

#### Примечание

Контроль изменений по сути является одним из принципов GMP, хотя формально это не отражено во многих руководствах по GMP.

**Критический** процесс, критическая стадия, операция (critical process, critical process step, critical operation). Процесс, стадия, операция и т.п. считаются критическими, если отступление от их заранее установленных параметров может непосредственно вызвать ухудшение качества готового продукта. При этом параметр, отступление от которого связано с наибольшим риском ухудшения качества, также считается критическим.

**Лекарственная субстанция** (фармацевтическая субстанция, активный фармацевтический ингредиент, drug substance, bulk pharmaceutical chemical, active pharmaceutical ingredient). Вещество или соединение, предназначенное для использования в производстве фармацевтического продукта в качестве терапевтически активного ингредиента.

**Лекарство** (фармацевтический препарат, медикамент, лекарственное средство, drug). Вещество или смесь веществ (не являющееся прибором), из-



готовляемое, продаваемое, предлагаемое к продаже для использования с целью диагностики, лечения, облегчения, профилактики заболевания, ненормального физического состояния или соответствующих симптомов, а также для восстановления, исправления или изменения органических функций у человека или животных.

**Масштаб опытно-наработочного цеха** (pilot plant scale). Производство (станции или готового продукта) с помощью процесса, полностью представляющего и имитирующего полномасштабное производство.

Для твердых оральных дозированных форм за минимальный масштаб опытно-наработочного цеха обычно принимается 1/10 полного производства или 100 тыс. единиц продукции.

**Масштабирование** (scaling up). Переход, в связи с отработкой производственного процесса (фармацевтического или биотехнологического), от масштаба опытно-наработочного цеха до полномасштабного (коммерческого, серийного) производства.

#### Пояснение

Согласно принятому в развитых странах порядку регистрации фармацевтических продуктов, необходимо представление результатов испытаний (стабильности, биодоступности и т.п.) образцов готового продукта, изготовленных либо в промышленных условиях, либо в масштабе опытно-наработочного производства. Отсюда необходимость определить нижний уровень этого масштаба.

Если продукт зарегистрирован на основе образцов, полученных в полупроизводственных условиях, переход к полномасштабному производству (масштабирование) должен осуществляться в соответствии с определенными правилами в отношении валидации, разрешения регистрационного органа и т.п.

**Материальный баланс** (сопоставление, выход продукции, reconciliation). Соотношение между количеством исходного сырья, материалов, полупродуктов и промежуточной продукции, использованных в производстве, и количеством фактически полученной готовой продукции, отходов и потерь; сравнение теоретического и практически полученного выходов готовой продукции.

**Надлежащая клиническая практика** (Good Clinical Practice, GCP). Стандарт для клинических испытаний, охватывающий планирование, проведение, завершение, проверку, анализ результатов, составление отчетов и ведение документации, обеспечивающий научную значимость исследо-

ваний, этическую приемлемость и полную документированность клинических характеристик терапевтического (диагностического, профилактического) продукта.

**Надлежащая лабораторная практика** (Good Laboratory Practice, GLP). Набор критериев, соблюдение которых необходимо в качестве основы оценки результатов и выводов лабораторных исследований. Он определяет подход к организации лабораторных исследований с целью получения итоговой документации, ясно отражающей проделанную работу и обеспечивающей возможность проверки.

Правила Надлежащей лабораторной практики распространяются на неклинические исследования, связанные с оценкой безопасности (безвредности) лекарств.

**Незначительное изменение** (minor change). Изменение в процессе производства или контроля качества, по мнению специалистов, ответственных за контроль изменений, не требующее повторной валидации.

**Нормативный документ** (подзаконный акт, regulation). Правила или свод правил, выпущенные (изданные) правительственным органом на основе публикации проекта и полученных отзывов, обычно разъясняющие или уточняющие закон.

**Обеспечение качества** (quality assurance). Обеспечение качества фармацевтических продуктов - широкая концепция, включающая все факторы, индивидуально или совместно влияющие на качество продукта. Это совокупность мероприятий, осуществляемых с целью обеспечить качество фармацевтических продуктов в соответствии с их предназначенным применением.

**Орган нормативного контроля лекарств** (Drug Regulatory Authority). Орган государственного управления, уполномоченный правительством страны выдавать разрешения на выпуск в продажу фармацевтических продуктов в данной стране.

В большинстве случаев этот орган имеет также и другие функции, в частности - лицензирование и инспектирование производителей, импортеров и дистрибьюторов лекарств, последующий контроль качества, мониторинг побочных действий и др.

**Параметрический выпуск** (parametric release). Выпуск с предприятия для продажи или использования стерилизованных продуктов на основе учета условий стерилизации, без испытания на стерильность. Применяется

в тех случаях, когда правильно выполненный и контролируемый процесс стерилизации (например с помощью пара, радиации) может гарантировать стерильность.

**Переделка** (reworking). Действие, предпринятое в отношении продукции ненадлежащего качества с тем, чтобы она удовлетворяла исходным установленным требованиям, с применением методов, не предусмотренных установленным технологическим процессом.

**Переработка** (reprocessing). Повторная обработка на определенной стадии производства продукции ненадлежащего качества путем осуществления одной или нескольких операций, предусмотренных установленным технологическим процессом, с тем, чтобы продукция удовлетворяла исходным установленным требованиям.

**Период переконтроля** лекарственного вещества/лекарственной субстанции (retest period). Период времени, в течение которого свойства лекарственного вещества при правильном хранении должны оставаться в пределах спецификации. По истечении этого периода вещество может быть использовано для изготовления дозированных форм только после переконтроля, установившего соответствие вещества всем требованиям спецификации.

Примечание. Переконтроль допускается для синтетических субстанций, характеризующихся значительной стабильностью. Для субстанций биологического происхождения устанавливается только срок годности, по истечении которого субстанции использованию не подлежат.

**Полиморфизм** (polymorphism). Существование лекарственного вещества (лекарственной субстанции) в двух или более кристаллических формах.

**Политика в области качества** (quality policy). Основные направления и цели организации (предприятия) в области качества, официально сформулированные ее/его высшим руководством.

**Производственная лицензия** (разрешение на право производства, manufacturing authorization, manufacturing licence). Юридический документ, выданный компетентным органом нормативного контроля лекарств, дающий фирме право на производство фармацевтических продуктов.

**Пропись** фармацевтического продукта (drug formulation). Состав фармацевтического продукта и/или операции, необходимые для его изготовления.

### Альтернативные определения:

- а) Состав дозированной формы, включая характеристики исходных материалов и операции по ее изготовлению.
- б) Перечень ингредиентов лекарственной формы. Может также включать описание упаковочно-укупорочной системы.

**Протокол** (record). Документ, представляющий объективное доказательство о проделанной работе или полученных результатах.

**Протокол серии** (маршрутный лист, маршрутная карта, batch record). Все документы, последовательно отражающие историю данной серии готовой продукции (производство, контроль и реализацию), а также все другие обстоятельства, которые могут иметь значение для ее качества.

**Профиль примесей** (impurity profile). Описание всех обнаруженных в фармацевтическом продукте (полупродукте) примесей.

**Регистрационное досье** (registration dossier). Пакет документов, представляемых вместе с заявкой на регистрацию фармацевтического продукта. Содержит результаты исследований и испытаний продукта и описание условий его производства в объеме, установленном национальным органом нормативного контроля лекарств.

### Примечание

Для удобства подготовки и рассмотрения обычно делится на 4 основных раздела: Общая информация о продукте, его производителе; результаты химических, фармацевтических и биологических испытаний (сокращенно - «Качество» или, по американской терминологии - «Химия, производство и контроль»); результаты токсикологических и фармакологических испытаний (сокращенно - «Безопасность») и клиническую документацию (сокращенно - «Эффективность»).

### Пояснение

В случае разрешения продукта к сбыту важнейшие сведения из раздела «Качество» (условия производства, спецификация готового продукта, срок хранения и др.) и из раздела общей информации (порядок применения, показания, противопоказания и т.п.) автоматически утверждаются и рассматриваются в качестве приложения к регистрационному удостоверению. В связи с этим производитель не имеет права отступать от изложенных в досье положений без согласия регистрационного органа. Исключение составляют «незначительные изменения». По этой причине необходимы определения «значительных» и «незначительных изменений».

**Регистрация** фармацевтических продуктов (drug registration, product licensing). Установленная законом система одобрения, требующегося в качестве предварительного условия для введения фармацевтических продуктов в продажу (на рынок).

**Руководство по качеству** (quality manual). Документ, излагающий политику в области качества и описывающий систему качества организации (предприятия).

Примечание: составление руководств по качеству предусмотрено стандартами ИСО серии 9000 (включая ИСО 10013).

**Серия** (партия, batch, lot). Определенное количество исходного материала, упаковочного материала или готового продукта, обработанное в одном процессе или серии процессов таким образом, что оно считается однородным. При непрерывном производстве серия может соответствовать определенной фракции продукции, характеризующейся предопределенной однородностью.

Иногда возникает необходимость разделить серию на ряд субсерий, которые затем объединяются, образуя конечную однородную серию.

**Сертификат регистрации** (регистрационное удостоверение, разрешение на сбыт, лицензия на продукт, marketing authorization, product licence). Официальный документ, выдаваемый компетентным органом нормативного контроля лекарств в качестве разрешения свободной продажи или бесплатного распределения фармацевтического продукта. В нем должны быть указаны, в частности, наименование продукта, лекарственная форма, ее количественный состав (включая вспомогательные вещества) в расчете на единицу продукции (с использованием международных или национальных непатентованных наименований, там, где они имеются), срок годности, условия хранения и характеристика упаковки.

Документ также содержит одобренную нормативным органом информацию о продукте для врачей и потребителей, условия продажи, название и адрес держателя сертификата (лицензии), срок действия последнего.

**Сертификат фармацевтического продукта** (product certificate). Документ, предусмотренный Системой сертификации качества лекарственных средств для международной торговли, выдаваемый по установленной ВОЗ форме страной-экспортером в лице уполномоченного национального органа и предназначенный для использования компетентным органом страны-импортера при решении вопроса о регистрации и импорте препарата.

**Примечание:** Существуют и другие виды экспортных сертификатов, в частности т.н. «сертификат свободной торговли» (free sale certificate) и сертификат о соблюдении правил GMP (GMP certificate). Сертификат, предусмотренный Системой ВОЗ, выделен в предлагаемом определении в связи с тем, что он сочетает в себе информацию, содержащуюся в сертификатах других основных типов и широко распространен в мировой практике. Всемирная ассамблея здравоохранения рекомендовала (май 1997 г.) странам-членам ВОЗ во избежание путаницы выдавать экспортные сертификаты только по форме, предусмотренной Системой сертификации ВОЗ.

**Случайная контаминация** (accidental contamination). Загрязнение фармацевтического продукта, полупродукта или промежуточного продукта химическими соединениями, биологическими материалами, микроорганизмами или механическими примесями, не являющимися другими фармацевтическими продуктами или полупродуктами их производства.

**Спецификация качества** (specification). Подробный письменный перечень критериев для испытания материалов и продуктов. Спецификации содержат физические, химические и биологические характеристики исходных и упаковочных материалов, полупродуктов и промежуточных продуктов, продуктов в массе и готовых продуктов.

**Спецификация для контроля** (спецификация стабильности, control specification).

Комбинация требований для физических, химических, биологических и микробиологических испытаний, которым лекарственная субстанция должна отвечать вплоть до периода переконтроля или фармацевтический продукт - вплоть до истечения срока годности.

**Спецификация для выпуска** (release specification). Комбинация требований для физических, химических, биологических и микробиологических испытаний, которыми определяется пригодность фармацевтического продукта для выпуска в момент окончания процесса производства.

**Срок годности** (expiry date, expiration date). Дата, обычно указанная на этикетке фармацевтического продукта в форме года и месяца, после которой продукт не подлежит употреблению. Устанавливается для каждой серии продукта путем прибавления срока хранения к дате выпуска.

**Срок хранения** (shelf-life). Период времени, в течение которого свойства фармацевтического продукта, при правильном хранении (в соответствии с указаниями на этикетке), должны оставаться в пределах спецификации. Устанавливается на основании изучения стабильности на нескольких сериях продукта.

### Примечание

Для лекарственных субстанций обычно устанавливается не срок хранения, но период переконтроля.

**Стабильность** (stability). Способность лекарственного препарата сохранять свойства (химические, физические, микробиологические и биофармацевтические) в пределах спецификации в течение срока хранения.

**Стандартная рабочая методика** (standard operating procedure, SOP). Нормативный документ, имеющий статус стандарта предприятия, в котором изложены инструкции по выполнению определенных видов работ, как правило, общего характера (например: эксплуатации, технического обслуживания и очистки оборудования, валидации, уборки помещений, отбора проб, испытания и т.п.). Некоторые стандартные рабочие методики могут быть использованы в качестве документов, дополняющих технологические регламенты производства.

**Стандарты ИСО серии 9000** (ISO Standards of 9000 series). Широко признанные в мире стандарты Международной организации по стандартизации в отношении систем качества. Включены в национальные нормы ряда стран: IS 14000 в Индии, BS 5750 в Великобритании, ANSI/ASQC 90 в США.

**Сырье** (исходные материалы, starting materials). Любое вещество (не считая упаковочных материалов) определенного качества, используемое в производстве фармацевтических продуктов, включая те, которые не присутствуют в дозированной форме.

**Технические средства** (facilities). Помещения, оборудование (технологическое, контрольное, исследовательское) и поддерживающие системы (вентиляция, электро- и водоснабжение, подача пара, газов и т.п.), предназначенные для осуществления определенных производственных, контрольных, вспомогательных или исследовательских операций, содержания лабораторных животных, хранения материалов или документации и т.п.

**Уполномоченное лицо** (authorized person, qualified person). Сотрудник предприятия по производству или оптовой торговле лекарственными средствами, ответственный за выпуск в продажу (разрешение к бесплатной отгрузке) каждой серии готовой продукции.

Примечание: Термины «authorized person» и «qualified person» не являются синонимами, но употребляются для обозначения сходных функций.

**Управление качеством** (quality management). Аспекты управления, которые определяют политику, цели и ответственность в области качества.

**Фальсифицированное лекарство** (контрафактное лекарство, counterfeit drug). Фальсифицированное лекарство преднамеренно и противоправно снабжено этикеткой, неверно указывающей подлинность и/или изготовителя. Фальсификация может касаться оригинальных и воспроизведенных препаратов; контрафактные продукты могут включать препараты, содержащие ингредиенты, соответствующие этикетке, не соответствующие этикетке, не содержащие активных ингредиентов, с недостаточным содержанием активных ингредиентов или в фальсифицированной упаковке.

**Фармацевтический продукт** (лекарственный продукт, pharmaceutical product, drug product). Любой продукт в готовой для употребления форме, предлагаемый определенным производителем для продажи или распределения с целью лечения, профилактики или диагностики болезней, контрацепции, анестезии или иного изменения нормальных физиологических функций. Сюда же часто относят плацебо.

#### Примечание

Существуют альтернативные определения этого термина, одно из которых охватывает как готовые формы, так и субстанции. Последнее, однако, используется главным образом в международных конвенциях и соглашениях и носит скорее юридический характер, нежели специальный (фармацевтический).

**Центральное досье** (Master file, Drug master file, DMF). Комплект материалов, представляемых национальному органу нормативного контроля лекарств, юридическим лицом, иным, нежели спонсор готового лекарственного продукта, например производителем фармацевтической субстанции, компонентов упаковочно-укупорочной системы. Спонсор представляемого на регистрацию готового лекарственного продукта может сослаться в заявке на Центральное досье вместо представления соответствующих материалов, при наличии письменного согласия владельца отраженных в досье данных.



## Список сокращений

**АСЕАН** - Ассоциация наций Юго-Восточной Азии.

**АСИНКОМ** - Ассоциация инженеров по контролю микрозагрязнений.

**ВАЗ** - Всемирная ассамблея здравоохранения (высший руководящий орган ВОЗ).

**ВОЗ** - Всемирная организация здравоохранения.

**ИСО** - Международная организация по стандартизации.

**ЕС** - Европейский союз (ранее - Общий рынок, Европейское экономическое сообщество, Европейское сообщество).

**ЕФ** - Европейская фармакопея.

**НИОКР** - научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы.

**СЦВЕ** - страны Центральной и Восточной Европы (бывшие европейские соц. страны и новые независимые государства, образовавшиеся после распада СССР).

\* \* \*

**CADREAC** - Соглашение об участии в работе ЕС компетентных органов по регистрации лекарственных препаратов Болгарии, Чехии, Эстонии, Венгрии, Латвии, Литвы, Польши, Румынии, Словакии и Словении.

**CPMP** - Комитет по готовым фармацевтическим препаратам\*.

**EFTA** - Европейская ассоциация свободной торговли.

**ЕМЕА** - Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов.

**FDA** - Администрация по пищевым и лекарственным продуктам Департамента здравоохранения США.

**FIP** - Международная фармацевтическая федерация.

**GCP** - Надлежащая (качественная) клиническая практика.

**GDP** - Надлежащая практика оптовой торговли медикаментами.

**GLP** - Надлежащая лабораторная практика.

**GMP** - Надлежащая практика производства и контроля качества лекарств.

**GPP** - Надлежащая фармацевтическая (аптечная) практика.

**ICH** - Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарств для медицины.

**IFPMA** - Международная федерация ассоциаций фармацевтических производителей.

**PIC** - Конвенция по фармацевтическим инспекциям.

**TACIS (ТАСИС)** - Программа Европейского союза по оказанию технической помощи странам СНГ.

---

\* Другой перевод - Комитет по патентованным лекарственным препаратам.

## Литература и нормативные документы

*Терминологический словарь, часть I-III. Совет Экономической Взаимопомощи, Постоянная Комиссия по сотрудничеству в области здравоохранения. Москва, 1983.*

*А.П. Арзамасцев. Фармакопейный анализ. Москва, Медицина, 1971.*  
*Контроль качества лекарственных средств. Справочник. Москва, Медицина, 1986.*

*Государственная Программа РСФСР улучшения лекарственного обеспечения и развития фармацевтической промышленности в 1992-1995 годах. Утверждена Постановлением Правительства РСФСР от 26 декабря 1991 г. № 68.*

*Производство и контроль медицинских иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества. Санитарные правила СП 3.3.2.015-94, Москва, 1994 г.*

*Надлежащая практика производства фармацевтических препаратов. Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. 32-ой доклад. Серия технических докладов ВОЗ 823. Женева, 1995, стр. 18-116.*

*Производство лекарственных средств. Надлежащие правила и контроль качества. МВ 64У-1-97. Госкоммедбиопрот Украины, Киев, 1997.*

*Правила производства лекарственных средств. GMP Европейского сообщества (GMP EC). Москва, 1997.*

*Лицензирование в Европейском союзе: фармацевтический сектор. Редакторы-составители: Усенко В.А., Спасокукоцкий А.Л. Киев, Морион, 1998.*

*Федеральная целевая программа «Развитие медицинской промышленности в 1998-2000 годах и на период до 2005 года». Утверждена Постановлением правительства Российской Федерации от 24 июля 1998 г. № 650.*

*Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Под редакцией Н.А. Ляпунова и др. Киев, Морион, 1999.*

*Ягудина Р.И., Скулкова Р.С. Стратегическое управление качеством лекарственных средств в России. Фармация, 1999, №2, стр. 13-16.*

*General Requirements for Manufacturing Establishments and Control Laboratories (Requirements for Biological Substances, 1). In: Requirements for biological substances. Report of a WHO Expert Group. Geneva, World Health Organization, 1966: 11-22. WHO Technical Report Series № 323.*

*Good Manufacturing Practices. Symposium. Geneva, 20-23 September 1971. IFPMA*

*Second Council Directive on the approximation of provisions laid down by law, regulation of administrative action relating to proprietary medicinal products (75/319/EEC), 1975.*

*Quality control of biological produced by recombinant DNA techniques - WHO Consultation. Bulletin of the World Health Organization, 1983,61:897-911.*

*Acceptability of cells substrates for production of biological. Geneva, World Health Organization, 1987. WHO Technical Report Series, № 747.*

*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH. Proceedings of The First International Conference on Harmonisation. Brussels 1991.*

*FDA-Speak. The Interpharm Glossary of Acronyms and Regulatory Terms. Edited by D.E. Snyder. USA, 1992.*

*The Interpharm International Dictionary of Biotechnology and Pharmaceutical Manufacturing. Edited by D.E. Snyder. USA, 1992.*

*Good manufacturing practices for pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second Report. Geneva, World Health Organization, 1992: 14-79. WHO Technical Report Series № 823.*

*Guidelines for assuring the quality of pharmaceutical and biological products prepared by recombinant DNA technology. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second Report. Geneva, World Health Organization, 1992: 105-116. WHO Technical Report Series № 823.*

*Good manufacturing practices for pharmaceutical products. Validation of analytical procedures used in the examination of pharmaceutical materials. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second Report. Geneva, World Health Organization, 1992: 117-121. WHO Technical Report Series № 823.*

*Good manufacturing practices for biological products. In: WHO Expert Committee on Specifications on Biological Standardization/ forty-second Report. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 1. WHO Technical Report Series № 822..*

*Stability Testing of New Drug Substances and Products. ICH Harmonized Tripartite Guideline, October 1993.*

*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH. Proceedings of The Second International Conference on Harmonisation. Orlando 1993.*

*Code of practice for Qualified Persons. Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers. Medicines Control Agency, London, 1993.*

*WHO Dictionary: Terms related to drugs. Неопубликованный документ ВОЗ WHO/TRA/CTT/WTW94.7.*

*International Standard ISO 8402, Quality management and quality assurance-Vocabulary, 1994.*

*International Standard ISO 9001, Model for quality assurance in design, development, production, installation and servicing, 1994.*

*International Standard ISO 9004, Quality Management and quality system elements, 1994.*

*International Standard ISO 10013, Guidelines for developing quality manuals, 1995.*

*Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. The Use of Essential Drugs. Sixth Report of the WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 1995: 97-137. WHO Technical Report Series № 850.*

*Good manufacturing practices: guidelines on the validation of manufacturing processes. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth Report. Geneva, World Health Organization, 1996: 80-96. WHO Technical Report Series № 863.*

*Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of investigational pharmaceutical products for clinical trials in humans. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 1996: 97-108. WHO Technical Report Series № 863.*

*Guidelines for the implementation of the WHO Certification Scheme on the Quality*

*of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth Report. Geneva, World Health Organization, 1996: 155-177. WHO Technical Report Series № 863.*

*Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 1996: 109-113. WHO Technical Report Series № 863.*

*Draft Internationally Harmonised Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. Good Manufacturing Practice. Geneva, March 2000.*

*Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products. A manual for a Drug Regulatory Authority. WHO, Geneva, 1999.*

*Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs. WHO, Geneva, 1999.*

*Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients. In WHO WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report. Geneva, World Health Organization, 1999: 50-71. WHO Technical Report Series № 885.*